

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven[®])

Eisai GmbH

Modul 3 A

Eine Halaven-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 27.10.2011

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 11 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 16 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 18 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 18 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 25 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 25 |
| 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 30 |
| 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 31 |
| 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 34 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 37 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 37 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 48 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 53 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 62 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 82 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 85 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 87 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 88 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 89 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation..... | 89 |
| 3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 93 |
| 3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 93 |
| 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 100 |
| 3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 100 |
| 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 100 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 3-1: Stadien des Mammakarzinoms | 19 |
| Tabelle 3-2: UICC Grading des Mammakarzinoms | 20 |
| Tabelle 3-3: Inzidenz- und Mortalitätsraten bei Frauen mit Brustkrebs in Deutschland Neuerkrankungszahlen und -raten (1980-2006), Mortalität (1980-2008) [26]. | 26 |
| Tabelle 3-4: Prävalenzen nach Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004 [27]. | 27 |
| Tabelle 3-5: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz und der 10-Jahresprävalenz im Zeitraum zwischen 2011 und 2015 | 28 |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation | 28 |
| Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 31 |
| Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 37 |
| Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 45 |
| Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 49 |
| Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 53 |
| Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 62 |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 71 |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) | 75 |
| Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) | 82 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses. Quelle: [21] | 24 |
| Abbildung 3-2: Marktanteile der im Stadium IV eingesetzten Wirkstoffe | 86 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| Abs. | Absatz |
| AEP | Apothekeneinkaufspreis |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. |
| AIO | Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| AMNOG | Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz |
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| ANC | Absolute neutrophil count (Absolute Neutrophilenzahl) |
| AOK | Allgemeine Ortskrankenkasse |
| AUC | Area under the curve |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| ÄZQ | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin |
| BÄK | Bundesärztekammer |
| BRCA 1/ BRCA 2 | Breast Cancer 1/Breast Cancer 2 (Brustkrebsgen 1/ Brustkrebsgen 2) |
| CMF | Cyclophosphamid-Methotrexat-5-Fluorouracil |
| DDD | Defined Daily Dose |
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| d. h. | das heißt |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft e.V. |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ER | Estrogen receptor (Östrogenrezeptor) |
| ESR | European Standard Rate |
| EU | Europäische Union |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-CSF | Granulocyte-Colony |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| | Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| Ggf | gegebenenfalls |
| G-I-N | Guidelines International Network |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| h | Hour (Stunde) |
| HAP | Herstellerabgabepreis |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2) |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| i.H.v. | in Höhe von |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IU | International Unit |
| i.v. | intra venös |
| LVEF | Left ventricular ejection fraction (links-ventrikuläre Ejektionsfraktion) |
| m | Meter |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MRP | Multidrug-Resistant-Protein |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NICE | National Institute for Health and Clinical Excellence |
| NVL | Nationale Versorgungsleitlinien |
| OATP | organische Aniontransportproteine |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) |
| Pgp | P-Glykoprotein |
| PR | Progesteronrezeptor (Progesterone receptor) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| pTNM | pathologic Tumor Nodus Metastasis Klassifikation |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TN | Triple-negativer (Brustkrebs) |
| TZM | Tumorzentrum München |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs) |
| WHO | World Health Organisation |
| WIdO | Wissenschaftliches Institut der AOK |
| WSR | World Standard Rate |

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist wie vom Gemeinsamen Bundesausschuss benannt die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:

- Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin
- falls geeignet, erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapie.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein erstes informelles Gespräch fand am 27. Januar 2011 mit Dr. Rainer Hess, Thomas Müller und Astrid Johnsson vom Gemeinsamen Bundesausschuss und Andreas Wiegand, Dr. Michael Hübschen und Hilmar Mehlig von der Eisai GmbH zu Eribulin statt. Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 27. Juni 2011 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin statt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2011-05-01-D-005 [1]). Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt mitgeteilt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe:

- Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin
- falls geeignet, erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapie“

Als Grundlage für das Beratungsgespräch wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Vorschlag für eine Vergleichstherapie einschließlich einer umfangreichen, den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin folgenden Begründung in der Anforderung für die Beratung übermittelt [2].

Die Begründung für den Vorschlag einer Vergleichstherapie lautete zusammengefasst: Für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorausgegangener Anthrazyklin- und Taxantherapie lässt sich derzeit keine Empfehlung für eine Standardtherapie aus klinischen Leitlinien oder systematischen Reviews ableiten [3, 4, 5, 6]. Für die in den Leitlinien genannten Monochemotherapien findet sich aus systematischen Reviews kein Nachweis einer Effektivität, bezogen auf den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben [6]. Damit lässt sich keine Einzelsubstanz als Vergleichstherapie für Eribulin ableiten.

Mit seiner Formulierung trägt der G-BA dieser Tatsache Rechnung: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie ...“. Der G-BA folgt dabei im Prinzip auch den aktuell gültigen deutschen Leitlinien, die vorsehen, dass die Patientinnen eine individualisierte Therapie, mit einer der verfügbaren, in den deutschen Leitlinien aufgeführten Monochemotherapien erhalten [1]. Die Einschätzung der individuellen Therapieentscheidung und der limitierten Evidenz findet sich ebenso wie die Wahl einer Chemotherapie in der Begründung der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Gemeinsamen Bundesausschuss wieder: „Auch vor dem Hintergrund der extrem limitierten Evidenz zur Therapie nach Anthracyclin- und Taxan-Vorbehandlung und der stark patientenindividualisierten Therapieentscheidungen, waren es wesentliche Aspekte der Beratung, welche Therapieoptionen in der gegebenen Situation in der klinischen Praxis Anwendung finden und welche Entscheidungskriterien dabei zugrunde gelegt werden können.“ [1]. Weiterhin wurde im Beratungsgespräch erläutert, „...dass die Gesamtheit der genannten Wirkstoffe die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Ein Studiendesign mit einem Vergleichsarm, der diese Gesamtheit abbildet, wie z. B. „Treatment of Physician’s

Choice“ mit den genannten Wirkstoffe, würde dem entsprechen.“ [1]. Die in den deutschen Leitlinien genannten Monochemotherapien [3, 4, 5] umfassen u.a. die vom Gemeinsamen Bundesausschuss genannten Wirkstoffe, so dass auch in diesem Punkt Übereinstimmung mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht relevant

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationsbeschaffung - wie im Folgenden beschrieben - wurde im Februar 2011 im Rahmen der Vorbereitung des Antrags auf Beratung nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA durchgeführt. Die Dokumentation und die Ergebnisse der Informationsbeschaffung wurden dem G-BA mit dem Antrag übermittelt [2].

Im Nachgang zum Beratungsgespräch zu Inhalt und Vollständigkeit gemäß § 10 AM-NutzenV Dossier-Nr.: 2011-05-01-D-005 am 21. Juli 2011 wurden zur Dokumentation der Recherche nach Leitlinien Bildschirmaufnahmen der durchsuchten Internetoberflächen erstellt [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Dabei wurde auch überprüft, ob zwischen Februar 2011 und 5. Oktober 2011 neue Verweise auf relevante Leitlinien erschienen sind. Desweiteren wurde erneut die Recherche des systematischen Reviews von Jassem et al. [6] für den Zeitraum 01. Januar 2011 bis 26. September 2011 aktualisiert. Auf ein update der orientierenden Literaturrecherche nach systematischen Reviews und Metaanalysen wurde verzichtet.

Beschreibung der Informationsbeschaffung:

Zur Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde im Rahmen der Vorbereitung des Antrags auf Beratung nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA eine Recherche nach medizinischen Leitlinien sowie nach systematischen Reviews/Metaanalysen durchgeführt.

Recherche nach medizinischen Leitlinien im Internet

Die Recherche nach medizinischen Leitlinien wurde in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [9], des Guidelines International Network (G-I-N) [15] und des National Guideline Clearinghouse (NGC) [16] durchgeführt. Zudem wurden die Internetseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern durchsucht. Da die zu benennende zweckmäßige Vergleichstherapie für Deutschland relevant sein soll, wurden nur die Internetseiten von deutschen fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern berücksichtigt.

- Fachübergreifende Leitlinienanbieter

Bundesärztekammer (BÄK) [11]

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [8]

Nationale Versorgungsleitlinien (NVL) [17]

Evidence.de [14]

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) [10]

- Fachspezifische Leitlinienanbieter

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) [13]

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [12]

Tumorzentrum München (TZM) [18]

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) [7]

Die Recherche erfolgte am 18. Februar 2011 (außer AWMF) und am 23. Februar auf den Internetseiten der AWMF, sowie zwischen 21. September 2011 und 5. Oktober 2011. Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten. In den meisten Fällen erfolgte ein erster Rechschritt unter Verwendung des Wortes Brust, resp. breast und eine anschließende Handsuche.

Ergebnisse

Aus der Recherche wurde (1) ein Leitlinien-Clearing-Bericht Mammakarzinom des ÄZQ aus dem Jahr 2003 [19], (2) eine Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der DKG und DGGG aus dem Jahr 2008 [3], (3) das Tumormanual Mammakarzinome des TZM aus dem Jahr 2009 [5] und (4) eine Leitlinie der AGO zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome aus dem Jahr 2010 [4] identifiziert. Weiterhin finden sich zwei Hinweise auf eine Weiterentwicklung

der Interdisziplinären S3-Leitlinie mit erwarteter Fertigstellung im Juni/Juli 2011. In der Update-Recherche am 5. Oktober 2011 wurde jedoch noch kein Hinweis auf eine aktualisierte Fassung der Leitlinie gefunden.

Aufgrund der mangelnden Aktualität des Leitlinien-Clearing-Berichtes wurde dieser in der Benennung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie seinerzeit nicht berücksichtigt.

Orientierende Recherche nach medizinischen Leitlinien und systematischen Reviews

Die orientierende Recherche wurde am 15. Februar 2011 in den Literaturdatenbanken Medline via Pubmed, Embase via Ovid und der Cochrane Library unter Verwendung der unten dargestellten Suchbegriffe und Kombination derselben durchgeführt. Die Recherche wurde limitiert auf Metaanalysen, Practice Guidelines und Reviews wie unten dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen 2005 und Februar 2011 publiziert wurden. (Begründung: systematische Reviews und Metaanalysen aus den Jahren vor 2005 bilden das gegenwärtige Versorgungsgeschehen unzureichend ab)

Medline

| Search | Most Recent Queries | Result |
|---------------|---|---------------|
| <u>#11</u> | Search #10 AND #8 AND #3 AND #4 Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>83</u> |
| <u>#10</u> | Search #1 AND #9 Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>5389</u> |
| <u>#9</u> | Search metasta* Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>39823</u> |
| <u>#8</u> | Search #5 OR #6 OR #7 Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>27739</u> |
| <u>#7</u> | Search resistant Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>22753</u> |
| <u>#6</u> | Search previous* treated Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>4591</u> |
| <u>#5</u> | Search pretreated Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>735</u> |
| <u>#4</u> | Search Taxane* Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>1484</u> |
| <u>#3</u> | Search anthracycline* Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>1925</u> |
| <u>#2</u> | Search anthracycline Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>1125</u> |
| <u>#1</u> | Search breast neoplasms [MeSH] Limits: Meta-Analysis, Practice Guideline, Review | <u>21995</u> |

Embase

| ID | Search | Hits |
|-----------|-----------------------------|----------|
| <u>16</u> | <u>12 AND 15</u> | 14 |
| <u>15</u> | <u>13 OR 14</u> | 89822 |
| <u>14</u> | <u>FT=meta analysis</u> | 63689 |
| <u>13</u> | <u>FT=systematic review</u> | 49065 |
| <u>12</u> | <u>4 AND 8 AND 11</u> | 455 |
| <u>11</u> | <u>9 AND 10</u> | 3276 |
| <u>10</u> | <u>FT=taxane*</u> | 10033 |
| <u>9</u> | <u>FT=anthracycline*</u> | 18849 |
| <u>8</u> | <u>5 OR 6 OR 7</u> | 324624 |
| <u>7</u> | <u>FT=resistant</u> | 270958 |
| <u>6</u> | <u>FT=previous* treated</u> | 10330 |
| <u>5</u> | <u>FT=pretreated</u> | 46310 |
| <u>4</u> | <u>2 AND 3</u> | 44937 |
| <u>3</u> | <u>FT=metasta*</u> | 358907 |
| <u>2</u> | <u>FT=breast cancer</u> | 201800 |
| <u>1</u> | <u>EM74</u> | 19879979 |

Cochrane Library

| ID | Search | Hits |
|-----|--|-------|
| #14 | <u>(#12 AND #13)</u> | 42 |
| #13 | <u><nothing> in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments</u> | 29911 |
| #12 | <u>(#4 AND #8 AND #11)</u> | 42 |
| #11 | <u>(#9 AND #10)</u> | 145 |
| #10 | <u>taxane*</u> | 386 |
| #9 | <u>anthracycline*</u> | 818 |
| #8 | <u>(#5 OR #6 OR #7)</u> | 23478 |
| #7 | <u>resistant</u> | 7617 |
| #6 | <u>previous* treated</u> | 15433 |
| #5 | <u>pretreated</u> | 1415 |
| #4 | <u>(#2 AND #3)</u> | 2188 |
| #3 | <u>metasta*</u> | 11241 |
| #2 | <u>MeSH descriptor Breast Neoplasms explode all trees</u> | 7142 |
| #1 | <u>(breast neoplasms)</u> | 8112 |

Die identifizierten Literaturstellen wurden in ein Literaturarchivierungsprogramm (Endnote X) importiert und die Literaturstellen von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Eingeschlossen wurden alle Leitlinien, systematischen Reviews und Metaanalysen, die

- sich auf Patientinnen mit medikamentös (Taxane und Anthrazykline) vorbehandelten oder metastasierten Brustkrebs bezogen.
- mehr als eine Monochemotherapie einschlossen. (Begründung: die Rationale der Literaturrecherche war es, mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien für Eribulin zu identifizieren und nicht in erster Linie die Effektivität einer einzelnen Monochemotherapie)
- als Zielgrößen das Gesamtüberleben (overall survival) als gesichertem patientenrelevanten Endpunkt in der Onkologieberücksichtigten.
- die Methodik der systematischen Literaturrecherche (Suchstrategie und Selektion) ausreichend detailliert dargestellt haben.

Eine detaillierte Qualitätsbewertung der identifizierten systematischen Reviews erfolgte nicht.

Ergebnisse:

Nach Bereinigung von Duplikaten verblieben 129 Referenzen aus der orientierenden Literaturrecherche. Diese wurden unabhängig von zwei Reviewern hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz beurteilt.

Vier systematische Reviews verblieben zur Beurteilung im Volltext [6, 20, 21, 22].

Die beiden Reviews von Moreno-Aspitia und der Review von Rivera wurden ausgeschlossen, da die Selektion der eingeschlossenen Publikationen nicht hinreichend genau beschrieben wurde, bzw. die Auswahlkriterien nicht eindeutig formuliert waren [20, 21, 22].

Der systematische Review von Jassem et al. 2009 führte eine umfangreiche und gut dokumentierte Literaturrecherche durch. Lediglich vier randomisierte klinische Studien (unterschiedlicher Qualität) und eine nicht randomisierte klinische Studie niedriger Qualität wurden in dem systematischen Review eingeschlossen. Nur in zwei Studien wurden Monochemotherapien (Vinorelbin vs. Capecitabin und pegyliertes liposomales Doxorubicin vs. Vinorelbin oder Mitomycin C plus Vinblastin) verglichen. Alleine in der nicht randomisierten Studie niedriger Qualität wurde eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens für Capecitabin im Vergleich von Vinorelbin gegen Capecitabin berichtet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Quantität und Qualität der verfügbaren Evidenz bezüglich der Effektivität („efficacy“) von Arzneimitteltherapien für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (vorbehandelt mit einem Taxan und Anthrazyklin) extrem limitiert ist. Die Arbeit wurde von Bristol Myers Squibb finanziert [6].

Die systematische Literaturrecherche, wie von Jassem et al. berichtet, wurde für den Zeitraum 2008 – 26. September 2011 durch eine Recherche in den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library via Ovid aktualisiert. (Anmerkung: die Recherche wurde im Februar 2011

im Rahmen der Vorbereitung des Antrags auf Beratung nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA und erneut am 26. September 2011 durchgeführt in Vorbereitung auf die Wiedervorlage des Dossiers. Aus diesem Grund sind zwei RIS-Dateien in Modul 5 hinterlegt (Dubletten jeweils gelöscht). Ebenso in Modul 5 findet sich die Dokumentation der Suchstrategie in den genannten Datenbanken vom 26. September.) In der Recherche konnten zwei weitere randomisierte klinische Studien identifiziert werden. Die erste Studie untersuchte die Monochemotherapie mit Sunitinib gegen Capecitabin. Diese Studie wurde vorzeitig wegen des vergeblichen Nachweises des primären Endpunktes abgebrochen [23]. Die zweite Studie berichtet die Ergebnisse der EMBRACE Studie, also der Eribulin Monochemotherapie gegen Treatment of Physician's Choice und bezieht sich auf den diesem Dossier zugrundeliegenden Wirkstoff [24].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2011-05-01-D-005. Data on file.
2. Beratungsanforderung 2011-05-01-D-005.
3. Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2008 [cited; Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin_s3-ll_mamma_080211.pdf
4. AGO. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 2010 [cited 2011; Available from: http://www.ago-online.de/_download/unprotected/g_mamma_11_1_0_d_20_cytotoxic_therapy_metastatic_bc.pdf http://www.ago-online.de/index.php?lang=de&site=mamma_guide_topical&topic=mamma_guide
5. Bauerfeind I. Mammakarzinome. Manual 2009 [cited; Available from: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen/mammakarzinom.html>
6. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *European Journal of Cancer* 2009;2749-58.
7. AGO. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: http://www.ago-online.de/index.php?lang=de&site=mamma_guide_topical&topic=mamma_guide
8. AKDÄ. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/index.html>
9. AWMF. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html>
10. ÄZQ. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.leitlinien.de/search?SearchableText=+brust>
11. BÄK. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.7.46>

12. DGGG. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/>]
13. DKG. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/wub_llevidenzbasiert,78264.html]
14. evidence.de. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/index.html>]
15. GIN. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.g-i-n.net/search?SearchableText=breast>]
16. NGC. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.guideline.gov/search/results.aspx?113=647&term=breast>]
17. NVL. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen>]
18. TZM. Leitlinienrecherche - Bildschirmaufnahme. 2011 [cited; Available from: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen/mammakarzinom.html>]
19. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Leitlinien-Clearingbericht "Mammakarzinom". äzq Schriftenreihe Band 16 2003 [cited; Available from: <http://www.leitlinien.de/search?SearchableText=+brust>]
20. Rivera E. Management of metastatic breast cancer: monotherapy options for patients resistant to anthracyclines and taxanes. *Am J Clin Oncol.* 2010 Apr;33(2):176-85.
21. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Treatment options for breast cancer resistant to anthracycline and taxane. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jun;84(6):533-45.
22. Moreno-Aspitia A, Perez EA. Anthracycline- and/or taxane-resistant breast cancer: results of a literature review to determine the clinical challenges and current treatment trends. *Clin Ther.* 2009 Aug;31(8):1619-40.
23. Barrios CH, Liu MC, Lee SC, Vanlemmens L, Ferrero JM, Tabei T, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2010 May;121 (1):121-31.
24. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011 Mar 12;377(9769):914-23.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Brustkrebs (Mammakarzinom, Carcinoma mammae) war im Jahr 2008 mit 1,38 Millionen Fällen weltweit die häufigste diagnostizierte Tumorart (23 % aller Krebsdiagnosen) bei Frauen [1]. Der Anteil der Männer liegt bei unter 1 % der neuregistrierten Erkrankungsfälle [2]. Die Inzidenz steigt mit dem Alter. Beim Brustkrebs handelt es sich um einen invasiven bösartigen Tumor. Das invasive duktales Karzinom (80 %) stellt den häufigsten histologischen Befund dar, gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen, dem medullären und seltenen Formen des Karzinoms (insgesamt 20 % der Fälle) [3].

Folgende Parameter stellen die wichtigsten **Risikofaktoren** für Brustkrebs dar: [4]:

1. Lebensstilfaktoren (in den Industrieländern)

- Übergewicht (kalorienreiches Essen mit hohem Anteil an tierischen Proteinen und Fetten)
- Bewegungsmangel

2. Reproduktive Faktoren:

- Frühe Menarche
- Kinderlosigkeit oder hohes Alter bei der ersten Geburt
- Späte Menopause

3. Hormoneinnahme:

- Orale Kontrazeptiva
- Hormonersatztherapie

4. Genetische (familiäre) Prädisposition (BRCA-1 oder BRCA-2 Gene)

5. Benigne proliferative Erkrankungen der Brustdrüse

Das klinische Bild bei Frühstadien der Erkrankung wird durch die lokale Symptomatik an der betroffenen Brust bestimmt, bei fortgeschrittenen Stadien zudem durch Beschwerden, die durch eine Metastasierung bedingt sind.

Die folgenden Tumoreigenschaften haben einen Einfluss auf die **Prognose** des Brustkrebses [5, 6, 7]:

- Größe des Primärtumors (T-Status)
- Ausbreitung des Tumorgewebes regional in die Lymphknoten (N-Status)
- Vorliegen von Fernmetastasen (M-Status)
- Histopathologischer Wachstumstyp (Grading)
- Hormon-/Rezeptoren Status
- Genetisches Profil des Tumors

Nach der Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) lässt sich der Krankheitsverlauf in vier Stadien basierend auf der pTNM Klassifikation (pathologic Tumor Nodus Metastasis) aufteilen ([Tabelle 3-1](#)) [8].

Tabelle 3-1: Stadien des Mammakarzinoms

| Stadium | T-Status | N-Status | M-Status |
|----------------|----------------------|-----------------|-----------------|
| Stadium 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | T1mic, T1 | N0 | M0 |
| Stadium II A | T0, T1mic, T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| Stadium II B | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stadium III A | T0, T1mic, T1, T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N0, N1 | M0 |
| Stadium III B | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| Stadium III C | Alle T | N3 | M0 |
| Stadium IV | Alle T | Alle N | M1 |

Die Prognose der Erkrankung verschlechtert sich mit der Größe des Primärtumors, mit der Anzahl der befallenen regionalen Lymphknoten und mit dem Auftreten der Fernmetastasierung [5, 9]. Das histopathologische Grading des Tumors ([Tabelle 3-2](#)) ist ebenso ein wichtiger Prognosefaktor. Je höher der Differenzierungsgrad des Tumors ist, desto besser sind die Überlebenschancen [10].

Tabelle 3-2: UICC Grading des Mammakarzinoms

| Malignitätsgrad | G-Gruppe | Definition |
|------------------------|-----------------|------------------------|
| Gering | G1 | Gut differenziert |
| Mäßig | G2 | Mäßig differenziert |
| Hoch | G3 | Schlecht differenziert |

In Deutschland wiesen laut dem Tumorregister München in den Jahren 2000 – 2006 8,5 % der erstdiagnostizierten Fälle pT3/4 Status auf, 34,4 % der Fälle zeigten einen regionalen Lymphknotenbefall (N2) und 3,7 % hatten Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (M1). Histopathologischer Grad 3 wurde bei 32,2 % der Fälle dokumentiert [5].

Des Weiteren ist für die Prognose des Brustkrebses sowie für die Wahl der Therapie der Rezeptorstatus der Tumorzellen ausschlaggebend. Dabei handelt es sich um die folgenden Rezeptoren:

1. Hormonrezeptoren:
 - Estrogen receptor (Östrogenrezeptor, ER)
 - Progesterone receptor (Progesteronrezeptor, PR)
2. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)

Ein Brustkrebs mit einem positiven Hormonrezeptorstatus hat die beste Prognose. Diese Karzinome sprechen auf die hormonelle Therapie an, der Anteil der niedrig differenzierten Tumore unter ihnen ist relativ klein und die Überlebenschancen sind relativ gut [7, 11, 12, 13, 14, 15]. Eine weitere Subgruppe des Brustkrebses (15-20 %) ist die Gruppe der hormonnegativen und HER2-positiven Tumore. Diese Karzinome sind durch eine deutlich schlechtere Prognose, eine höhere Rezidivrate und kürzeres Überleben gekennzeichnet [7, 12, 13, 14, 16, 17].

15 bis 20 % aller Mammakarzinome sind sowohl Hormon- als auch HER2-negativ (Triple-negative, TN Tumoren) [7, 18]; sie haben die ungünstigste Prognose: Oft sind sie schlecht differenziert, haben ein hohes Risiko für Fernmetastasierung, zeigen ein kürzeres progressionsfreies Überleben sowohl nach Primärdiagnose als auch nach Progression und weisen auch ein schlechteres Gesamtüberleben auf. Weder die antihormonelle noch die HER2-basierte Therapie sind bei Triple-negativem Brustkrebs effektiv [7, 11, 12, 13, 14, 18, 19].

Etwa ein Drittel aller Frauen mit Brustkrebs erleben einen Rückfall, der in jedem Stadium, innerhalb jeder Beobachtungszeit und nach jeder Behandlungsmodalität in Form eines Lokalrezidives oder einer Fernmetastasierung auftreten kann [6, 20].

Nach den Angaben des Tumorregisters München beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ab Progression beim Lokalrezidiv 46,1 % beim Lymphknotenrezidiv 33,7 % und bei Fernmetastasierung 19,6 % [9].

Die typischen **therapeutischen Optionen** bei primär diagnostiziertem lokoregional begrenztem Brustkrebs umfassen die operative Entfernung des Tumors und postoperative Radiotherapie und/oder die medikamentöse Behandlung in Form von Hormon-, Immuno- oder Chemotherapie. Die Therapieentscheidung wird basierend auf Tumor- und Patientencharakteristika getroffen, ist in den meisten Fällen aber mit kurativer Zielsetzung durchführbar [21].

Gemäß den klinischen Leitlinien lässt sich die Zielsetzung und Durchführung der Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses in folgenden Punkten zusammenfassen [5, 21, 22]:

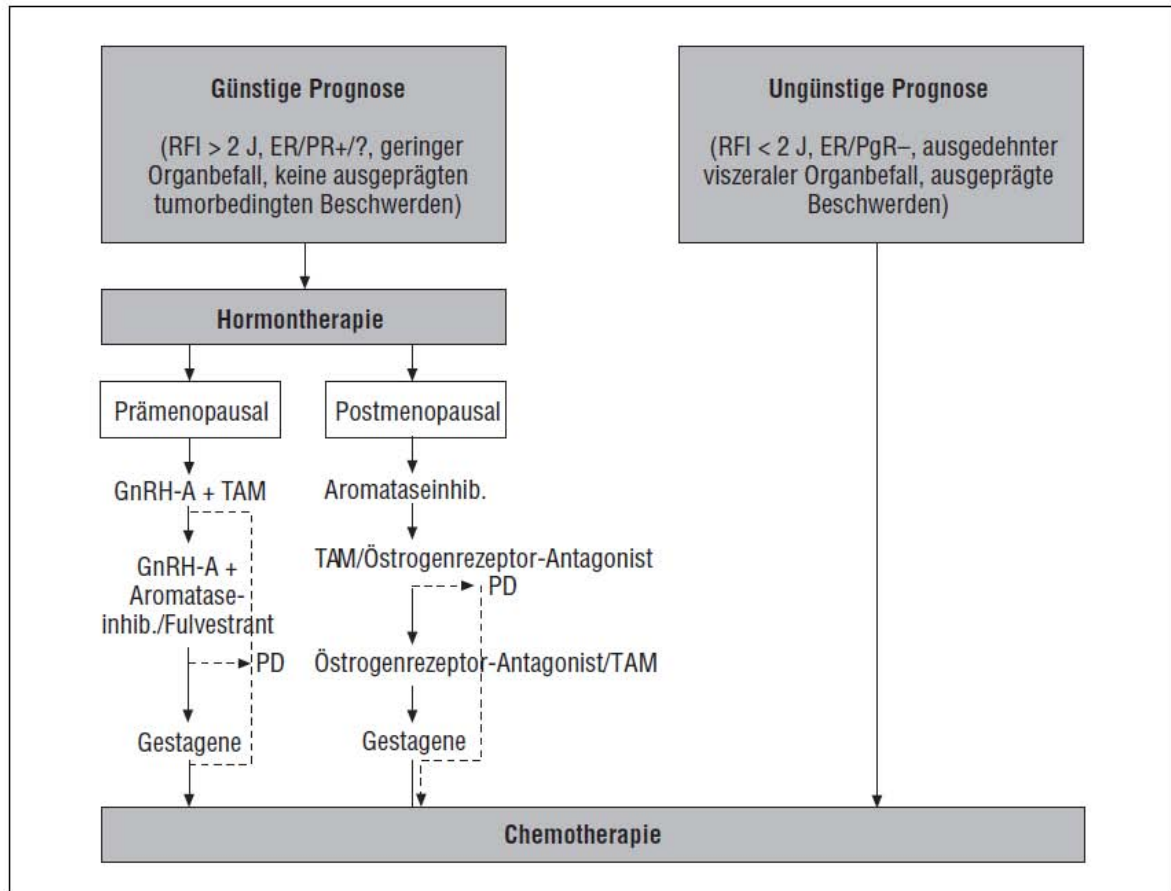
- Der lokal fortgeschrittene und metastasierte Brustkrebs gilt als nicht heilbare Erkrankung und die Therapiewahl sollte unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientinnen und ihrer Lebensqualität und der Therapie-assoziierten Langzeittoxizitäten erfolgen.
- Aufgrund der Vielfältigkeit der Krankheitsverläufe sollte die Therapieentscheidung individualisiert erfolgen. Hierbei ist die Vortherapie entscheidend. Aufgrund der anerkannten, evidenzbasierten Therapieschemata werden Anthrazykline und Taxane meist schon in der (neo-) adjuvanten Therapie verabreicht.
- In Abhängigkeit der Krankheitsbiologie (z. B. Hormonrezeptorstatus, Allgemeinzustand, Progression und Schwere der Symptome) kann eine Hormontherapie, Polychemotherapie oder Monochemotherapie Einsatz finden.

Dementsprechend ist das Ziel der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses, die Erkrankung über möglichst lange Zeit zu kontrollieren, tumorbedingte Symptome zu minimieren und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. D. h., anstelle eines kurativen Therapieansatzes steht die Palliation im Vordergrund. Die dominierende Rolle bei der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses spielt die systemische medikamentöse Therapie [21]. Die Auswahl des Medikaments richtet sich nach der Charakteristik des Tumors, seinem Rezeptorstatus, der vorhergehenden Therapie und dem Performance-Status der Patienten [21]. Bei der chemotherapeutischen Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses wird grundsätzlich eine Monochemotherapie einer Polychemotherapie vorgezogen. Der Effekt einer Polychemotherapie auf die Prognose weicht nicht stark von dem der Monochemotherapie ab, wobei jedoch unter einer Polychemotherapie mit wesentlich höheren Toxizitätsraten zu rechnen ist. Nur bei schnell progredienten aggressiven Tumoren sollte eine Polychemotherapie durchgeführt werden [21].

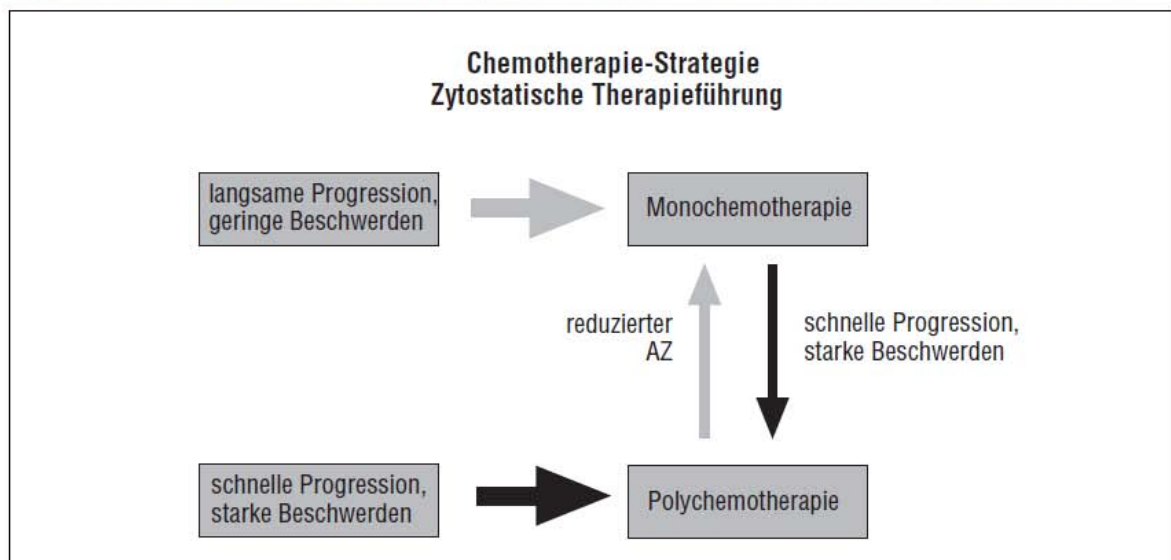
Die Nationale S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau [21] empfiehlt folgendes Vorgehen für die systemische Behandlung bei fortgeschrittenem Brustkrebs (siehe [Abbildung 3-1](#)). Bei positivem Hormonrezeptorstatus ist die endokrine Behandlung die Therapie der Wahl. Erst wenn alle endokrinen Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind, wird auf eine zytostatische Therapie umgestellt.

Für Patientinnen mit HER2-negativem Rezeptorstatus, die nicht mit einem Anthrazyklin-vorbehandelt wurden, sollte eine Therapie mit Anthrazyklinen erfolgen, während für Anthrazyklin-vorbehandelte Patientinnen Taxanhaltige Chemotherapeutika die erste Behandlungslinie darstellen. Hingegen kann bei rasch progredienten, nicht mit Anthrazyklin-vorbehandelten Tumoren schon in der ersten Behandlungslinie eine Kombination aus Anthrazyklin und Taxan indiziert sein. Bei mit Anthrazyklin-vorbehandeltem aggressivem Brustkrebs ist die Polychemotherapie mit einem Taxan und einem anderen Zytostatikum, z. B. Capecitabin oder Gemcitabin sowohl in der ersten als auch in der zweiten Linie die Therapieoption der 1. Wahl. Nach Ausschöpfung der anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapieregime können weitere Chemotherapeutika, z. B. Vinorelbin im Rahmen der 3rd-line Therapie eingesetzt werden [21]. Entsprechend der S3-Leitlinie ist bei HER2-positiven Tumoren eine Therapie mit HER2-Inhibitoren (Trastuzumab) als Monotherapie oder in Kombination mit einem Taxan indiziert. In der 2nd-line Therapie findet ein Zytostatikum, z. B. Capecitabin, in Kombination mit einem weiteren HER2-Inhibitor (Lapatinib) Einsatz [21]. Im Rahmen einer 3rd-line Therapie bei langsam progredierendem Brustkrebs werden derzeit Vinorelbin, Gemcitabin, liposomales Doxorubicin oder experimentelle Therapie genannt, bei rascher Progredienz mit Beschwerden eine Monotherapie mit bisher nicht eingesetzten Substanzen oder experimentelle Therapie.

(zu C 4.3 Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms)



Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 1)



Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 2)

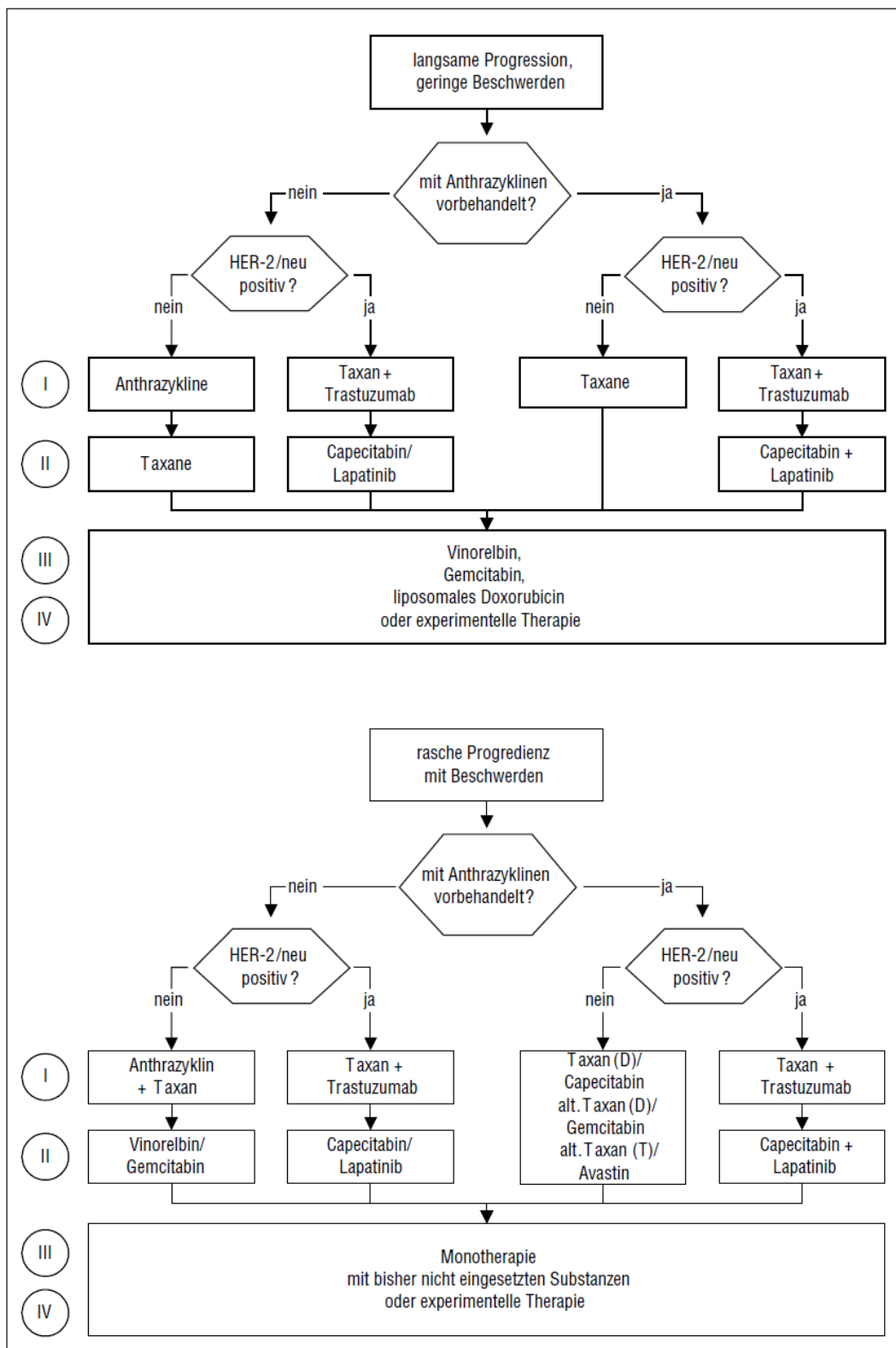


Abbildung 3-1: Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses. Quelle: [21]

Wie in den Fließdiagrammen der S3-Leitlinie dargestellt ([Abbildung 3-1](#)), lässt sich für die Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses in der 3rd-line und weiteren Therapielinien keine Empfehlung für eine spezielle systemische Therapie ableiten. Die genannten Therapieoptionen werden gleichrangig mit der Option einer experimentellen Therapie genannt.

Entsprechend der Zulassungsindikation von Halaven[®] wird die Zielpopulation wie folgt definiert: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Optionen zur Behandlung des mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses sind begrenzt. Verlässliche Evidenz zum Nachweis eines Nutzens/Zusatznutzens verschiedener Monochemotherapien im Sinne einer Verbesserung des Gesamtüberlebens besteht, wie in dem bereits zitierten systematischen Review dargestellt, nicht [23]. Auch die orientierende Literaturrecherche zur erneuten Aktualisierung der Ergebnisse des obengenannten Reviews [23] für den Zeitraum 2008 bis September 2011 konnte keinen Nachweis der Überlegenheit einer Monochemotherapie im Vergleich zu den anderen Monochemotherapien finden. Damit wird der dringende klinische Bedarf an neuen Therapieoptionen deutlich, die patientenrelevante Endpunkte, insbesondere eine Verlängerung des Überlebens, bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung verbessern und zwar vor allem bei jenen Patienten, die bereits mehrfach vorbehandelt sind [24]. Dieser klinische Bedarf kann durch Halaven[®] erfüllt werden (siehe auch 4.4.2).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Deutschland ist Brustkrebs mit 29 % die häufigste Form bösartiger Neubildungen bei Frauen [25]. Laut Statistik des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden im Jahr 2006 57.970 neue Fälle des Brustkrebses diagnostiziert und 17.286 Todesfälle aufgrund dieser Diagnose erfasst. Die entsprechende altersstandardisierte jährliche Inzidenz bzw. Mortalität liegt bei 75,3 bzw.

17,5 pro 100.000 Frauen. Schätzungen zu Folge beträgt die Anzahl an Neudiagnosen für das Jahr 2010 59.510 [26]. In Deutschland liegt die höchste Inzidenzrate bei der Altersgruppe der 60 bis 69-Jährigen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren [25]. Die Erkrankung hat eine hohe geschlechterbezogene Relevanz. In Deutschland lagen im Jahr 2007 die geschätzten rohen Inzidenzraten bei Männern bei 1,3 und bei Frauen bei 153,6 pro 100.000 pro Jahr [2]. Nach Angaben des RKI beträgt das mittlere Lebenszeitrisko für Frauen an Brustkrebs zu erkranken in Deutschland 10,9 % [25]. Das bedeutet, dass etwa jede neunte Frau in Deutschland während ihres Lebens an Brustkrebs erkrankt.

Der Brustkrebs ist mit 18 % die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen [27]. Bei leicht rückläufigen altersstandardisierten Mortalitätsraten ist die absolute Zahl an durch Brustkrebs bedingten Sterbefällen mit etwa 17.000 Frauen pro Jahr in Deutschland seit 2003 nahezu gleichgeblieben [26].

Zwischen 1980 und dem Jahr 2000 ist die **Brustkrebsinzidenz** in Deutschland stetig angestiegen. Seit dem Jahr 2000 ist die Rate relativ konstant geblieben (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Inzidenz- und Mortalitätsraten bei Frauen mit Brustkrebs in Deutschland Neuerkrankungszahlen und -raten (1980-2006), Mortalität (1980-2008) [26].

| Jahr | Inzidenz | | | Mortalität | | |
|------|------------|-------|--------|------------|-------|--------|
| | Rohe Rate* | ESR** | WSR*** | Rohe Rate* | ESR** | WSR*** |
| 1980 | 84,2 | 70,4 | 51,9 | 36,0 | 28,5 | 20,0 |
| 1981 | 87,2 | 72,6 | 53,5 | 37,3 | 29,0 | 20,3 |
| 1982 | 90,1 | 74,7 | 55,1 | 37,6 | 29,3 | 20,6 |
| 1983 | 93,1 | 76,8 | 56,6 | 38,8 | 29,9 | 21,0 |
| 1984 | 96,2 | 78,9 | 58,1 | 38,7 | 29,5 | 20,7 |
| 1985 | 99,2 | 80,9 | 59,6 | 40,1 | 30,4 | 21,3 |
| 1986 | 101,9 | 82,9 | 61,1 | 41,6 | 31,0 | 21,8 |
| 1987 | 104,6 | 84,8 | 62,5 | 42,2 | 31,4 | 22,0 |
| 1988 | 106,8 | 86,6 | 63,8 | 42,5 | 31,5 | 22,1 |
| 1989 | 108,9 | 88,4 | 65,1 | 42,7 | 31,4 | 22,0 |
| 1990 | 111,0 | 90,1 | 66,4 | 42,7 | 31,2 | 21,9 |
| 1991 | 112,7 | 91,7 | 67,6 | 44,0 | 32,0 | 22,4 |
| 1992 | 114,5 | 93,2 | 68,7 | 44,2 | 31,9 | 22,2 |
| 1993 | 116,1 | 94,7 | 69,7 | 44,5 | 32,1 | 22,4 |
| 1994 | 118,0 | 96,0 | 70,7 | 43,9 | 31,2 | 21,7 |
| 1995 | 120,0 | 97,1 | 71,6 | 44,5 | 31,7 | 22,1 |
| 1996 | 122,0 | 98,2 | 72,4 | 44,9 | 31,7 | 22,0 |
| 1997 | 124,0 | 99,2 | 73,1 | 43,7 | 30,3 | 20,9 |
| 1998 | 125,9 | 100,0 | 73,7 | 42,1 | 28,8 | 19,9 |
| 1999 | 127,9 | 100,7 | 74,2 | 41,9 | 28,5 | 19,7 |
| 2000 | 129,5 | 101,3 | 74,6 | 42,3 | 28,3 | 19,5 |
| 2001 | 131,2 | 101,7 | 75,0 | 41,6 | 27,5 | 18,9 |
| 2002 | 132,7 | 102,1 | 75,2 | 42,2 | 27,6 | 18,9 |
| 2003 | 134,2 | 102,3 | 75,4 | 40,7 | 26,5 | 18,2 |
| 2004 | 135,6 | 102,3 | 75,4 | 41,7 | 26,8 | 18,4 |

| Jahr | Inzidenz | | | Mortalität | | |
|------|------------|-------|--------|------------|-------|--------|
| | Rohe Rate* | ESR** | WSR*** | Rohe Rate* | ESR** | WSR*** |
| 2005 | 136,8 | 102,3 | 75,4 | 41,4 | 26,2 | 18,0 |
| 2006 | 137,9 | 102,1 | 75,3 | 41,1 | 25,5 | 17,5 |
| 2007 | | | | 40,0 | 24,3 | 16,7 |
| 2008 | | | | 41,1 | 24,6 | 16,9 |

* jährliche Rate pro 100.000 Frauen
** altersstandardisiert nach Europastandard
*** altersstandardisiert nach Weltstandard

Die **Prävalenz** des Brustkrebses steht mit der Neuerkrankungsrate und dem Gesamtüberleben im Zusammenhang. Die Angaben des RKI zu den Periodenprävalenzen aus dem Jahr 2004 sind in der [Tabelle 3-4](#) dargestellt.

Tabelle 3-4: Prävalenzen nach Altersgruppen, Zahl der Erkrankten und prozentualer Bevölkerungsanteil, Deutschland 2004 [\[27\]](#).

| Alter in Jahren | 1-Jahres-Prävalenz | | 2-Jahres-Prävalenz | | 3-Jahres-Prävalenz | | 5-Jahres-Prävalenz | | 10-Jahres-Prävalenz | |
|-----------------|--------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|---------------------|------------|
| | Anzahl | %-Anteil | Anzahl | %-Anteil | Anzahl | %-Anteil | Anzahl | %-Anteil | Anzahl | %-Anteil |
| 0 – 39 | 2 700 | <0,1 | 4 900 | <0,1 | 6 800 | <0,1 | 9 600 | <0,1 | 13 200 | <0,1 |
| 40 – 49 | 8 500 | 0,1 | 16 000 | 0,2 | 22 600 | 0,4 | 33 000 | 0,5 | 46 800 | 0,7 |
| 50 – 59 | 12 300 | 0,2 | 23 400 | 0,5 | 33 500 | 0,7 | 51 200 | 1,0 | 81 900 | 1,6 |
| 60 – 69 | 15 700 | 0,3 | 30 200 | 0,6 | 43 500 | 0,8 | 66 900 | 1,2 | 109 100 | 2,0 |
| 70 – 79 | 9 800 | 0,3 | 19 100 | 0,5 | 28 100 | 0,7 | 45 000 | 1,2 | 79 100 | 2,1 |
| 80+ | 6 100 | 0,2 | 12 200 | 0,5 | 18 300 | 0,7 | 30 200 | 1,2 | 56 400 | 2,2 |
| Gesamt | 55.000 | 0,1 | 105.800 | 0,3 | 152.800 | 0,4 | 235.800 | 0,6 | 386.500 | 0,9 |

Für das Jahr 2010 prognostiziert das Robert-Koch-Institut unter der Annahme unveränderter Inzidenz- und Überlebensraten eine geschätzte 5-Jahres-Prävalenz von 249.600 und eine 10-Jahres-Prävalenz von 416.000 Frauen in 2010 für Deutschland [\[27\]](#).

Eine valide Schätzung der **Prävalenz der Patientengruppe**, für die Eribulin zugelassen ist, ist jedoch auf Basis der vorliegenden Daten nicht durchführbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass sowohl für Deutschland als auch für vergleichbare Länder derzeit keine validen epidemiologischen Daten öffentlich verfügbar sind, und zwar weder

- für die Verteilung der Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs über die Stadien noch
- für die Anzahl der Patienten in den einzelnen Therapielinien (insbesondere in den Therapielinien drei (3rd-line) und mehr)

Die benötigten Informationen konnten weder durch die Literaturrecherche noch auf Nachfrage am Tumorregister München im erforderlichen Umfang beschafft werden (siehe Abschnitt [3.2.5](#)).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Unter Berücksichtigung der bisherigen Entwicklung der epidemiologischen Situation sind in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz des Brustkrebses zu erwarten (siehe [Tabelle 3-3](#)). Dementsprechend werden eine konstante 5-Jahres-Prävalenz von 0,6 % und eine konstante 10-Jahres-Prävalenz von 0,9 % angenommen. Die Vorausberechnung der Bevölkerungsentwicklung für Deutschland in den nächsten 5 Jahren stützt sich auf die Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [28]. Dabei wurden die Ergebnisse der Variante 2-W2 der koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung verwendet. Variante 2-W2 stützt sich auf eine annähernd konstante Geburtenhäufigkeit von 1,4 Kindern je Frau, einen starken Anstieg der Lebenserwartung neugeborener Jungen und Mädchen und einem positiven Wanderungssaldo von 200.000 Menschen ab 2020. Diese Methode wurde gewählt um konsistent mit der Schätzung des Robert-Koch Institutes zu sein, dessen Schätzung der Inzidenz des Brustkrebses für das Jahr 2010 ebenfalls auf Variante 2-W2 der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes basiert. In [Tabelle 3-5](#) wird die zu erwartende 5-Jahres-Prävalenz und 10-Jahres-Prävalenz für den Zeitraum 2011 bis 2015 bezogen auf Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-5: Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz und der 10-Jahresprävalenz im Zeitraum zwischen 2011 und 2015

| Jahr | Frauen, Anzahl in 1.000 | 5-Jahres Prävalenz, Anzahl | 10-Jahres Prävalenz, Anzahl |
|------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 2011 | 41.476 | 248.856 | 373.284 |
| 2012 | 41.400 | 248.400 | 372.600 |
| 2013 | 41.331 | 247.986 | 371.979 |
| 2014 | 41.270 | 247.620 | 371.430 |
| 2015 | 41.216 | 247.296 | 370.944 |

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-6](#) an die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|---|
| Halaven® | 2.037 |

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-6](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Wie bereits oben beschrieben, sind die vorliegenden Inzidenz- und Prävalenzdaten zum Brustkrebs in Deutschland nicht ausreichend, um die für Halaven® in Frage kommende Patientengruppe zu ermitteln. Eine grobe Schätzung ausgehend von den bestehenden Daten zur Inzidenz und Metastasierungsrate des Brustkrebses kann nicht als valide betrachtet werden.

Aus diesem Grund wurde eine alternative Schätzung der Zielpopulation durchgeführt. Diese Vorgehensweise beruht primär auf der Verwendung von Daten, die von Arztpraxen gewonnen wurden, in denen Brustkrebspatientinnen ambulant behandelt werden. Auch wenn hiermit die Anzahl der Patientinnen, die stationär behandelt werden, unberücksichtigt bleibt, so bietet dieses Vorgehen bei der aktuellen Datenlage die beste Näherung, um überhaupt eine Aussage über die Zielpopulation zu erhalten. Die Berechnung basiert auf den Daten der megapharm GmbH, einem Systemanbieter im Bereich der Onkologie in Deutschland. Die benötigten Daten zu Brustkrebspatienten wurden durch das Tumordokumentationssystem megaMANAGER™ erhoben. Der Bericht („Daten zur Prävalenz des Mamma-CA für das Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Arzneimittel Halaven™ (Eribulin)“) liegt der Eisai GmbH vor und ist in Modul 5 dieses Dossiers beigefügt [29].

Die folgende eigene Berechnung zur Abschätzung der Zielpopulation basiert auf den unten aufgelisteten Angaben des megapharm Berichtes vom 30.03.2011 [29]:

In Deutschland bestehen im niedergelassenen Bereich ca. 382 onkologische Schwerpunktpraxen (567 Ärzte) und ca. 112 onkologisch-gynäkologische Praxen (126 Ärzte).

In den onkologischen Schwerpunktpraxen werden ca. 23.000 Brustkrebspatienten pro Quartal behandelt.

Die megaMANAGER™ Daten wurden in 28 über das gesamte Bundesgebiet verteilten Praxen (22 onkologische Schwerpunkt- und 6 onkologisch-gynäkologische Praxen) erhoben. Laut diesen Daten stellen die Patienten im Stadium IIIB - IV, die in mindestens zwei Therapielinien sowohl mit einem Taxan als auch einem Anthrazyklin vorbehandelt waren, ca. 2 % der Gesamtpopulation der behandelten Brustkrebspatienten dar (84 von 4.391 Patienten).

Folgende zwei Annahmen wurden getroffen:

1. Es gibt eine ähnliche Verteilung der Patientenzahl unter den Ärzten in onkologischen Schwerpunktpraxen und in onkologisch-tätigen gynäkologischen Praxen
2. Es gibt eine Gleichverteilung der Anzahl der Behandelten über das Jahr

Mit diesen Annahmen lässt sich folgende Zielpopulationsberechnung für Deutschland in 5 Schritten durchführen:

1. Das Verhältnis zwischen der Anzahl der Ärzte in onkologisch-gynäkologischen und der Anzahl der Ärzte in den onkologischen Schwerpunktpraxen ist $126/567=0,222$
2. Die geschätzte Anzahl der behandelten Patienten in onkologisch-gynäkologischen Praxen pro Quartal beträgt $23.000 \times 0,222 = 5.106$ Patienten
3. Die geschätzte Gesamtanzahl der behandelten Patienten pro Quartal im niedergelassenen Bereich in Deutschland ist $5.106+23.000=28.106$

4. Die geschätzte Gesamtanzahl der im niedergelassenen Bereich behandelten Brustkrebspatienten pro Jahr in Deutschland beträgt $28.106 \times 4 = 112.424$ Patienten. (Diese Vorgehensweise stellt eine konservative Schätzung dar: Bei der Multiplikation mit 4 wird die tatsächliche Anzahl der Patienten vermutlich deutlich überschätzt, da unterstellt werden kann, dass oft dieselben Patienten in derselben Praxis häufiger als einmal pro Quartal und Jahr behandelt werden).
5. Die geschätzte Anzahl der für die Behandlung mit Eribulin geeigneten Patienten (2 %) beträgt in Deutschland $112.424 \times 2/100 = 2.248$ Patienten pro Jahr.

Für die Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation wurde die geschätzte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit dem Anteil der GKV-Versicherten unter den Frauen in Deutschland (90,6 %) [30] multipliziert. Der Anteil der Männer in der Zielpopulation wurde unter Berücksichtigung der hohen geschlechtsspezifischen Relevanz des Brustkrebses vernachlässigt. Die geschätzte Anzahl der GKV Versicherten in der relevanten Zielpopulation beträgt $2.248 \times 90,6/100 = 2.037$ Patienten.

Die so berechnete Anzahl an Patienten in der Zielpopulation basiert auf der Erhebung der megapharm GmbH. Die Hochrechnung der Anzahl auf die Gesamtpopulation berücksichtigt keine implizit enthaltene Unsicherheit, da die vorliegenden Daten der megapharm GmbH keine entsprechenden Maßzahlen enthalten und eine eigene Berechnung nur bei Vorliegen der Primärdaten möglich gewesen wäre. Dementsprechend kann der Anmerkung des Insitutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, dass die Angaben den Mangel enthielten, in der Schätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ($n=2.037$) weit über die Datengrundlage hinauszugehen, zugestimmt werden [31]. Allerdings kann ein willkürliches Abrunden der Patientenzahl die zugrundeliegende Unsicherheit nicht beheben. Daher wird im weiteren Verlauf des Dossiers mit der Zahl von 2.037 Patienten weiter gearbeitet.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-7](#) die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--|---------------------------------|
| Halaven® | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Erheblicher Zusatznutzen (siehe Modul 4) | 2.037 |

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-7](#) unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im [Abschnitt 3.2.3](#) angegeben) heran.

Die EMBRACE-Studie [24] ist die einzige randomisierte klinische Studie, die eine Monochemotherapie mit Gesamtüberleben als primärem Endpunkt bei umfangreich vorbehandelten Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht hat. Nach Angaben dieser Studie zeigt Halaven® im Vergleich zu den anderen Therapien (Chemotherapeutika wie z. B. Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin, Taxanen, Anthrazyklinen, oder Hormontherapie oder andere) einen erheblichen Zusatznutzen, nämlich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die mediane Überlebensdauer in der Halaven-Gruppe besserte sich um 2,5 Monate (Auswertungsdatum: 12. Mai 2009) bzw. um 2,7 Monate (Auswertungsdatum: 3. März 2010) verglichen mit der Gruppe, die eine Behandlung nach Wahl des Arztes erhielt [24, 32]. Wie in [Tabelle 3-7](#) beschrieben, ist die Behandlung mit Halaven® und der damit verbundene Zusatznutzen rein rechnerisch für 2.037 GKV-Patienten relevant.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für [Abschnitt 3.2](#)

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den [Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4](#) genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Ergebnisse der im Kapitel 3.1.3 beschriebenen orientierenden Literaturrecherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dienen für die weitere Recherche zur Beschreibung der medizinischen und epidemiologischen Charakteristika der Krankheit als Basis. Weitere orientierende Recherchen zur Beschaffung von Informationen bezüglich der Charakteristika der Krankheit und vor allem der epidemiologischen Bedeutung der Erkrankung für Deutschland wurden im Februar 2011 durchgeführt und nach dem Beratungsgespräch zu Inhalt und Vollständigkeit gemäß § 10 AM-NutzenV Dossier-Nr.: 2011-05-01-D-005 am 21. Juli 2011 [33] im Zeitraum vom 19. bis zum 23. September 2011 aktualisiert.

Epidemiologische und statistische online-Datenbanken von RKI, GEKID, Tumorzentrum München, Statistischem Bundesamt, International Agency for Cancer Research (IARC), wurden für die Beschreibung der epidemiologischen Charakteristiken der Erkrankung benutzt.

Die orientierende Recherche erstreckte sich auf folgende Quellen:

- In fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO), Tumorzentrum München (TZM)
- Auf den Internetseiten vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- In der online-Literaturdatenbank Medline

Folgende Suchbegriffe und Kombinationen wurden verwendet und jeweils mit dem Operator AND verknüpft:

- Mammakarzinom Epidemiologie
- Breast Cancer Epidemiology
- Mammakarzinom Epidemiologie Deutschland
- Breast Cancer Epidemiology Germany
- Mammakarzinom Inzidenz Deutschland
- Breast Cancer Incidence Germany
- Mammakarzinom Prävalenz Deutschland
- Breast Cancer Prevalence Germany
- Mammakarzinom Mortalität Deutschland
- Breast Cancer Mortality Germany
- Breast Cancer Stages Germany

- Brustkrebs Statistik Deutschland
- Breast Cancer Statistics Germany
- Brustkrebs RKI
- Leitlinie Brustkrebs Behandlung fortgeschritten
- Advanced breast cancer treatment
- Metastatic breast cancer therapy
- Triple negative breast cancer therapy
- Triple negative breast cancer
- HER2 breast cancer
- Statistisches Bundesamt Krankenversicherung

Die orientierende Recherche in den Literaturdatenbanken erfolgte in zwei Schritten:

- a) Suche nach Überschriften und Abstracts
- b) Endgültige Selektion auf der Basis der Volltexte

Während der durchgeführten Literatursuche wurden insgesamt 28 relevante Informationsquellen identifiziert. Die Liste der verwendeten Literaturquellen ist im Abschnitt [3.2.6](#) dargestellt.

Um die Anzahl der Patientinnen zu ermitteln, die für die Therapie mit Eribulin in Frage kommen und von dieser Therapie profitieren, sind alle Patientinnen mit metastasiertem und lokal fortgeschrittenem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist zu identifizieren. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. Zu diesem Zweck wurde die oben beschriebene Literaturrecherche durchgeführt. Diese konnte keine Quelle mit validen Daten identifizieren, um eine solide Abschätzung der Patientenzahlen zu erlauben. Insbesondere konnten keine Aussagen zum Schweregrad der Erkrankung ermittelt werden. Daher wurde Kontakt zum Tumorregister München aufgenommen, welches eines der Tumorregister mit der verlässlichsten Datenbasis ist. Nach telefonischem und schriftlichem Kontakt [\[34\]](#) Anfang Februar 2011, konnte ermittelt werden, dass im Tumorregister München Daten im benötigten Grad der Detailliertheit, die für eine entsprechende Berechnung der Verteilung der Schweregrade notwendig wären, nicht vorliegen. In einem weiteren Schritt wurden kommerzielle Anbieter von Marktforschungsdaten (z. B. IMS Health GmbH & Co OhG, der weltweit größte Datenanbieter der pharmazeutischen Industrie mit Zugriff auf zahlreiche Datenquellen) angefragt, auch hier existierten keine Daten der gewünschten Granularität (mündliche Auskunft). Im Laufe dieses Informationsbeschaffungsschritts erhielt die Eisai GmbH im Rahmen einer persönlichen Kommunikation den Hinweis auf die megapharm GmbH. Bei der megapharm GmbH handelt es sich um einen Systemanbieter im Bereich der Onkologie in

Deutschland. Der Bericht („Daten zur Prävalenz des Mamma-CA für das Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Arzneimittel HalavenTM (Eribulin)“ [29]) wurde von der Eisai GmbH bei der megapharm GmbH am 25.03.2011 in Auftrag gegeben um die Datenlücke im Rahmen des Dossiers zu schließen. Außer dem vorliegenden Datenmaterial konnte die megapharm GmbH keine weiteren Informationen zur Validität der Daten oder Rohdaten der Eisai GmbH als einem Kunden im Rahmen des Berichtsauftrags zur Verfügung stellen.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet: Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008; 2008 <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp> ; abgerufen am 15.09.2011.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in D. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen fuer Deutschland. 2010. [cited; Available from: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Altersspezifische%20Angaben_INZIDENZ.xls
3. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report 2003. 2003 [cited; 188-93]. Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2003/WorldCancerReport.pdf>
4. Tavassoli FA, Devilee P (eds), World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003, pp.13-14 .
5. Bauerfeind I. Mammakarzinome. Manual 2009 [cited; Available from: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen/mammakarzinom.html>
6. Glück S. The Prevention and Management of Distant Metastases in Women with Breast Cancer. Cancer Investigation 2007; 25(1):6–13.
7. Chen JQ, Russo J. ER α -Negative and Triple Negative Breast Cancer: Molecular Features and Potential Therapeutic Approaches. Biochim Biophys Acta. 2009; 1796(2): 162–175.
8. Wittekind C., Bootz F (Hrsg.). TNM Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010.
9. Tumorregister M. Ueberleben C50: Mammakarzinom (Frauen). 2009 2011/09/15/ [cited; Available from: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C50f_G.pdf
10. Elston CW., Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology 1991; 19(5): 403-410; republished in Histopathology 2002;41(3A):154-61.
11. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood M. T1N0 Triple Negative Breast Cancer: Risk of Recurrence and Adjuvant Chemotherapy. The Breast Journal, 2009; 15(5): 454–460.

12. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*, 2010; 28(20): 3271-3277.
13. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast Cancer Subtypes and the Risk of Local and Regional Relapse. *J Clin Oncol*, 2010; 28(10): 1684-1691.
14. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLoS Med*. 2010; 7(5):e1000279.
15. Stockler M, Wilcken NR, Ghersi D, Simes RJ. Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2000; 26(3): 151-68.
16. Smith KL, Dang C, Seidman AD. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab. *Expert Opin Drug Saf*, 2006; 5(5): 619-629.
17. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(19):4265-74.
18. Perez EA, Moreno-Aspitia A, Aubrey Thompson E, Andorfer CA. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120 :285–291.
19. Ismail-Khan R., Bui MM. A Review of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Control*, 2010; 17(3): 173-176.
20. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002; 20(12):2812-23.
21. Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2008 [cited; Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin._s3-ll_mamma_080211.pdf
22. AGO. Chemotherapie bei metastasiertem Mammakarzinom. 2010 [cited 2011; Available from: http://www.ago-online.de/index.php?lang=de&site=mamma_guide_topical&topic=mamma_guide
23. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. *European Journal of Cancer* 2009; 45(16): 2749-2758.
24. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
25. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7, Ausgabe 2010. [cited; Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf

26. Robert-Koch-Institut. Krebsinzidenz und -mortalitaet in Deutschland. Neuerkrankungszahlen und -raten (1980-2006), Mortalitaet (1980-2008). RKI 2011/09/15/ [cited; Available from: http://www.rki.de/clin_160/mn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen__Tabellen/kid__lokalisationen__tabelle.html?__nnn=true
27. Robert-Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Praevalenzen zwischen 1990 und 2010.
28. Statistisches Bundesamt. Ausfuehrliche Ergebnisse der 12. Koordinierten Bevoelkerungsvorausberechnung fuer Deutschland. 2011/09/16/ [cited; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/Tabellen/Content100/VorausberechnungDeutschland.property=file.xls>
29. megapharm GmbH „Daten zur Prävalenz des Mamma-CA für das Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Arzneimittel HalavenTM (Eribulin)“, data on file, 2011
30. Statistisches Bundesamt. Bevoelkerung: Deutschland, Jahre, Geschlecht, Art des Krankenversicherungsverhaeltnisses. GENESIS-Datenbank, Tabelle 12211-0080 2011/09/13/ [cited; Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12211-0080>
31. IQWiG. Eribulin - Nutzenbewertung gemaefß § 35a SGBV: Mitberatung über Inhalt und Vollstaendigkeit des Dossiers gemaefß § 10 Abs. 1 AM-NutzenV 2011.
32. Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemaess § 10 Abs. 1 AM-NutzenV (Übergangsregelung) Dossier Nr.: 2011-05-01-D-005.
34. Email IMS Health – Tumorregister München. Data on file.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-8](#) an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) |
|---|---|------------------|--|---|
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 4,3 Zyklen | 2 Tage, jeweils 1 Mal täglich, am 1. und 8. Tag eines 21 Tage Zyklus [1] |
| Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma) (Wirksubstanzgruppe: Fluoropyrimidin) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 4,3 Zyklen | 14 Tage, jeweils 2 Mal täglich, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhephase [2] |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) |
|--|---|-------------------------|---|--|
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) (Wirkstoffgruppe: Taxan) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 4,3 Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 21 Tage [3] |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) (Wirkstoffgruppe: Anthrazyklin) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 3,2 Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 28 Tage [4] |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) (Wirkstoffgruppe: Anthrazyklin) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | Dosisintensivierte Therapie: 3,2 – 4,3 Zyklen | Dosisintensivierte Therapie: 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 21-28 Tage; [5] |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) (Wirkstoffgruppe: Anthrazyklin) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan | In Zyklen | Palliative Therapie: 12,6 Zyklen | Palliative Therapie: 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 7 Tage [6] |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) |
|---|---|------------------|--|---|
| | enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | | | |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®] , TEVA GmbH) (Wirkstoffgruppe: Pyrimidinanaloga) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 4,3 Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 21 Tage [7] |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) (Wirkstoffgruppe: Taxan) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 4,3 Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 mal täglich, alle 21 Tage [8] |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) (Wirkstoffgruppe: Taxan) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 4,3 Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 21 Tage [9] |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) |
|--|---|------------------|--|---|
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) (Wirksstoffgruppe: Vincaalkaloid) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | In Zyklen | 12,9 Zyklen | 1 Tag, jeweils 1 Mal täglich, alle 7 Tage [10] |

Ausführliche und vollständige Informationen sind bitte jeweils der aktuellen Fachinformation zu entnehmen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bestimmung der Präparate der identifizierten Vergleichstherapien:

Da die Zulassung von Eribulin als Monochemotherapie erfolgt ist, werden als Vergleichstherapien lediglich Monochemotherapien betrachtet. War eine Vergleichstherapie nicht für die Monochemotherapie des Brustkrebses zugelassen, so wurde sie hier nicht berücksichtigt. Dies trifft beispielsweise auf Doxorubicin zu. Das PEG-liposomale Doxorubicin wurde dagegen als Vergleichstherapie berücksichtigt, da dieses für die Monochemotherapie des Brustkrebses zugelassen ist. Die einzigen Ausnahmen von dieser Vorgehensweise stellt nach der Beratung mit dem G-BA zum einen die Berücksichtigung von Pyrimidinanaloga, explizit Fluorouracil, dar. Fluorouracil wurde gemäß Fachinformation im Rahmen einer Polychemotherapie für die Behandlung von fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Mammakarzinom zugelassen.

Für alle Wirkstoffgruppen (Fluoropyrimidin, Vincaalkaloide, Taxane, Anthrazykline, Pyrimidinanaloga) wurden Wirkstoffe jeweils gemäß ihrer Zulassung bei Brustkrebs ausgewählt. Mit Ausnahme von Paclitaxel wurde für jeden dieser Wirkstoffe wiederum unter Berücksichtigung des Preises und der jeweils zugelassenen Indikation ein Präparat ausgewählt. Hierbei wurde das Präparat mit dem günstigsten Preis für die gemäß der Fachinformation pro Gabe relevante Packung ausgewählt (siehe 3.3.3).

Für Paclitaxel (Taxan) wurde ebenfalls das Präparat mit dem günstigsten Preis pro Gabe als relevante Packung selektiert (Neotaxan[®]). Zusätzlich hierzu werden jedoch auch die Kosten für das Präparat Abraxane[®] angegeben, da gemäß der Fachinformation Abraxane[®] eine Albumin-gebundene Nanopartikelformulierung von Paclitaxel darstellt, die wesentlich andere pharmakologische Merkmale als andere Formulierungen von Paclitaxel aufweisen könnte. Die Fachinformation bestimmt weiterhin, dass Abraxane[®] daher nicht als Ersatz für andere

Paclitaxel-Formulierungen verwendet und auch nicht durch solche Formulierungen ersetzt werden sollte. Gemäß der Fachinformation sind in einer randomisierten Vergleichsstudie signifikante Verbesserungen von Abraxane[®] gegenüber lösungsmittelhaltigem Paclitaxel für die First-Line-Therapie bzgl. verschiedener Endpunkte gezeigt worden [8].

Bei der Bestimmung der relevanten Packung der bestimmten Präparate wurde eine Abweichung zwischen benötigter Dosis und Wirkstärke von 5 % als akzeptabel toleriert. Reimporte fanden keine Berücksichtigung. Bei Epirubicin wurde sowohl die dosisintensivierte als auch die palliative Gabe dargestellt.

Entsprach die zugelassene Indikation des günstigsten Präparats gemäß der Fachinformation nicht explizit der Indikation des zu bewertenden Arzneimittels (d. h. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist; die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten), wurde stattdessen das jeweils günstigste Präparat mit dieser zugelassenen Indikation ausgewählt. War keines der Präparate mit dem jeweiligen Wirkstoff explizit in dieser Indikation zugelassen, wurde angenommen, dass die Dosierung und das Behandlungsschema für die beschriebene beispielsweise Erst- und/oder Zweitlinientherapie auch für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist und deren Vortherapien ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben sollen, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten gelten.

Diese Annahme wurde getroffen, da anderenfalls die Vergleichstherapien nicht hätten berücksichtigt werden können. Der Fall, dass eine Vergleichstherapie nur für beispielsweise eine Viertlinien- oder nachfolgende Therapie angezeigt ist, lag nicht vor.

Angenommene Behandlungsdauer

Innerhalb eines Jahres wird eine Behandlung über einen Zeitraum von 3 Monaten angenommen. Der Grund hierfür ist, dass in der Realität Chemotherapien für die in diesem Dossier zugrunde gelegte Population (Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs) praktisch nie über einen Zeitraum von einem Jahr gegeben werden, sondern in der Regel nur bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Unverträglichkeit des Arzneimittels. Ein Behandlungszeitraum von 3 Monaten erscheint vor dem Hintergrund der durchschnittlichen Zeit bis zur Progression (progression-free survival oder time to progression) der betrachteten Arzneimittel gemäß der in den Fachinformationen oder ggfs. weiteren Zulassungsunterlagen enthaltenen Angaben und der Annahme, dass die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer aufgrund von Unverträglichkeiten etwas darunter liegt als angemessener Zeitraum für die Angabe der Therapiekosten. Als Zeit bis zur Progression oder auch des progressionsfreien Überlebens werden angegeben:

- 87 Tage unter der 2nd line Behandlung mit PEG-liposomalem Doxorubicin (gemäß der in der „Scientific Discussion“ zum „European Public Assessment Report (EPAR) zu Caelyx[®] genannten Studie (Protocol C/I96-352) [12]),
 - 93-98 Tage unter der 3rd line Behandlung mit Capecitabin (gemäß der Fachinformation zu Xeloda[®] [2]),
 - 110-113 Tage unter der 3rd line Behandlung mit Eribulin (gemäß der Fachinformation zu Halaven[®] [1]),
 - 115 Tage unter der Behandlung mit Vinorelbin (gemäß den Angaben zu einer im Manual des Tumorzentrums München mit Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [13] erwähnten späten Phase II Studie zur Monotherapie mit Vinorelbin [14]),
- 172 Tage bzw. 24,6 Wochen unter der 2nd line Behandlung mit Docetaxel (gemäß der Fachinformation zu Docetaxel Hospira[®] [3]).

Die Standardisierung des Zeitraums auf 3 Monate verbessert zudem die übersichtliche Vergleichbarkeit der Kosten der Therapien für die gesetzliche Krankenversicherung. Die Wirksamkeit der Vergleichstherapien wurde im Rahmen von Zulassungsstudien mit ggf. unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht. Der Allgemeinzustand der Patienten und die studieninterne Verteilung der Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere können dabei z. B. auf das Kriterium der mittleren Dauer bis zur Progression einen wesentlichen Einfluss haben. Da im Folgenden in diesem Abschnitt eine reine Betrachtung der Kosten stattfinden soll, die eine gegenüberstellende Betrachtung der Effektivität vernachlässigt, lässt sich eine gemeinsame, bezüglich der Kosten vergleichbare Basis durch einen standardisiertengleich langen Behandlungszeitraum schaffen.

Nähere Begründung der Angaben in Tabelle 3-8:

Die Angaben in Tabelle 3-8 basieren auf den Fachinformationen der ausgewählten Arzneimittel, sofern nichts anderes angegeben ist. Zudem wird ein Monat mit 30 Tagen berechnet.

Eribulin Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Gemäß der Fachinformation zu Halaven[®] (Eribulin) wird empfohlen, 1,23 mg Eribulin der gebrauchsfertigen Injektionslösung /m² Körperoberfläche (entsprechend 1,4 mg/m² Eribulinmesylat) intravenös, an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus zu geben [1].

Capecitabin Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Die Monotherapie mit Xeloda[®] (Capecitabin) ist gemäß der Fachinformation indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere

Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist. In der Fachinformation wird für die Monotherapie mit Xeloda[®] in dieser Indikation eine Dosierung von 1.250 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich (morgens und abends) über 14 Tage empfohlen, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause [2].

Docetaxel Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Gemäß der Fachinformation zu Docetaxel Hospira[®] (Docetaxel) 10 mg/ml ist die Monotherapie mit diesem Arzneimittel indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben. In diesem Fall beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 100 mg/m² Körperoberfläche. Die Applikation erfolgt alle 3 Wochen intravenös [3].

PEG liposomales Doxorubicin Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Gemäß der Fachinformation zu Caelyx[®] (PEG liposomales Doxorubicin) 2 mg/ml werden in der Indikation metastasierender Brustkrebs mit erhöhtem kardialen Risiko 50 mg/m² Körperoberfläche dieses Produkts intravenös einmal alle 4 Wochen verabreicht. Hierbei wird in der Fachinformation nicht nach der Therapielinie (Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie) unterschieden [4].

Epirubicin Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Die Fachinformation zu Riboepi[®] (Epirubicin) 2 mg/ml empfiehlt als konventionelle Dosierung in der Monotherapie des Brustkrebses eine Intervall-Therapie mit 75 – 90 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche als Einzeldosis jede dritte Woche [5]. Für die dosisintensivierte Behandlung beim Brustkrebs zur Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses wird in der Monotherapie eine Gabe von 135 mg Epirubicinhydrochlorid/m² Körperoberfläche alle 3 – 4 Wochen empfohlen. Bei einem palliativen Behandlungskonzept kann zur Verringerung der Nebenwirkungen oder bei Patienten, bei denen Epirubicinhydrochlorid aus medizinischen Gründen nicht in der empfohlenen Dosierung verabreicht werden kann, gemäß der Fachinformation das Präparat mit einer Dosierung von 20 – 30 mg/m² Körperoberfläche wöchentlich verabreicht werden. Die Tabelle 3-8 enthält Angaben sowohl zur dosisintensivierten als auch palliativen Therapie. Allgemein enthält die Fachinformation zu Riboepi[®] keine gesonderte Dosierungsempfehlung für die Zweit- oder Drittlinientherapie [5].

Fluorouracil Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Gemäß der Fachinformation zu Fluorouracil Gry[®] (Fluorouracil) 50 mg/ml ist die Monotherapie mit diesem Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nicht indiziert. Für dieses Anwendungsgebiet ist die Anwendung von Fluorouracil im Rahmen einer Polychemotherapie angezeigt. Die empfohlene Dosis für Fluorouracil zur Behandlung von Patienten mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs beträgt 500 – 600 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion. Bezüglich des geeigneten Therapieschemas enthält die Fachinformation keine eindeutigen Angaben, da mehrere Kombinationen in Frage kommen [6]. Zur Bestimmung der Länge der Therapiezyklen wurde ein 3 wöchiger Abstand zwischen den einzelnen Zyklen angenommen, gemäß der Empfehlung für die Kombination von Fluorouracil mit Methotrexat und Cyclophosphamid (CMF). Bei diesem Therapieschema folgen immer abwechselnd in drei-wöchigem Abstand je ein Zyklus Cyclophosphamid, Methotrexat und Fluorouracil. Für eine Fluorouracil-Monochemotherapie wurde davon ausgegangen, dass in jedem Zyklus mit Fluorouracil behandelt wurde [7].

Paclitaxel Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Gemäß der Fachinformation zu Abraxane[®] (Paclitaxel) ist die Monotherapie mit diesem Präparat indiziert für die Behandlung von metastasierendem Mammakarzinom bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie für die metastasierende Krankheit fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Die empfohlene Dosis beträgt 260 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen als intravenöse Infusion [8].

Gemäß der Fachinformation zu Neotaxan[®] (Paclitaxel) ist die Behandlung mit diesem Arzneimittel als Monotherapie unter anderem indiziert für Patienten mit metastasierendem Brustkrebs, bei denen eine Standardtherapie mit Anthrazyklinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthrazyklin nicht angezeigt ist. Hierbei wird die intravenöse Gabe von 175 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen empfohlen [9].

Bei allen Patienten hat vor der Neotaxan-Behandlung eine Prämedikation mit Corticosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen.

Vinorelbin Behandlungsmodus und Behandlungsdauer je Behandlung:

Gemäß der Fachinformation zu Vinorelbin NC[®] (Vinorelbin) 10 mg/ml werden bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem Brustkrebs des Stadiums 4, bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist, 25-30 mg/m² Körperoberfläche dieses Produkts intravenös einmal wöchentlich verabreicht [10].

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-9](#) die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe [Tabelle 3-8](#)). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|---|
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 9 |
| Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 62 (jeweils 2 Mal täglich) |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 5 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|---|
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 4 |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Dosisintensivierte Therapie:4-5 |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Palliative Therapie:13 |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®] , TEVA GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten | 13 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|---|
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 5 |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 5 |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 13 |

Die Anzahl an Behandlungstagen pro Patient pro Jahr wurde unter der oben beschriebenen Annahme berechnet, dass eine Behandlung mit allen Wirkstoffen in einem Zeitraum von 3 Monaten erfolgt.

- Eribulin:

Verabreichung am 1. und 8. Tag eines 21 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 9 Tagen (an Tag 1, 8, 22, 29, 43, 50, 64, 71, 85).

- Capecitabin:

Verabreichung 14 Tage lang, jeweils 2 Mal täglich, gefolgt von einer 7-tägigen Ruhepause und damit Verabreichung an 62 Tagen, jeweils 2 Mal täglich (an Tag 1-14, 22-35, 43-56, 64-77, 85-90)

- Docetaxel:

Verabreichung am 1. Tag eines 21 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 5 Tagen (an Tag 1, 22, 43, 64, 85).

- PEG liposomales Doxorubicin:

Verabreichung am 1. Tag eines 28 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 4 Tagen (an Tag 1, 29, 57, 85).

- Epirubicin:

Dosisintensivierte Therapie: Verabreichung am 1. Tag eines 21-28 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 4-5 Tagen (an Tag 1, 22, 43, 64, 85 oder an Tag 1, 29, 57, 85).

Palliative Therapie: Verabreichung am 1. Tag eines 7 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 13 Tagen (an Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85).

- Fluorouracil:

Verabreichung am 1. Tag eines 21 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 5 Tagen (an Tag 1, 22, 43, 64, 85).

- Paclitaxel:

Verabreichung am 1. Tag eines 21 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 5 Tagen (an Tag 1, 22, 43, 64, 85).

- Vinorelbin:

Verabreichung am 1. Tag eines 7 Tage Zyklus und damit Verabreichung an 13 Tagen (an Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57, 64, 71, 78, 85).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-10](#) den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international

gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient(zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | 19,38 mg |
| Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma) | 124 Tabletten (Wirkstärke 150 mg) 496 Tabletten (Wirkstärke 500 mg) |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | 875,20 mg |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | 350,08 mg (DDD: 3 mg P = 279 mg) |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Dosisintensivierte Therapie: 945,20– 1.181,50 mg (DDD: 7 mg P = 630 mg) |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Palliative Therapie: 455,13 – 682,63 mg (DDD: 7 mg P = 630 mg) |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®] , TEVA GmbH) | 4.376 - 5.251.2 mg (DDD: 0.1 g P = 9000 mg) |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | 2.275,52 mg (DDD: 22 mg Nanopartikel P = 1980 mg) |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | 1.531,60 mg (DDD: 15 mg P = 1350 mg) |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | 568,88 – 682,63 mg (DDD: 7 mg P = 630 mg) |

DDD: Defined Daily Dose; mg: Milligram; P: parenteral

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Eribulin und alle benannten Vergleichstherapien werden in einer spezifischen Dosierung, die sich auf die Körperoberfläche des Patienten bezieht, verabreicht. Die gewählte Dosierung entspricht dabei der Standardtherapie für die Zielpopulation / Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen und berücksichtigt keine patientenindividuellen Dosisanpassungen, die beispielsweise durch Nebenwirkungen oder einen verschlechterten Allgemeinzustand notwendig sein könnten. Die Angaben zu den DDDs für die benannten

Vergleichstherapien wurden aus der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für 2011 des DIMDI entnommen [15]. Von einer weiteren Verwendung der in Tabelle 3-10 ausgewiesenen 3-Monatsdurchschnittsverbräuche als DDD wird im Weiteren aus folgenden Gründen abgesehen:

- entsprechende Angaben können weder für Eribulin noch für Docetaxel noch für Capecitabin erhoben werden.
- die auf Basis der Fachinformation für einen Durchschnittspatienten berechneten Verbräuche spiegeln die realen Verbräuche exakter wieder.
- Die vom DIMDI getroffene Angabe zu den DDDs bezieht sich nur auf den Wirkstoff pauschal, nicht jedoch auf die empfohlene Dosierung für den Wirkstoff in einer spezifischen Indikation.
- Die vom DIMDI getroffene Angabe zu der Dosierung berücksichtigt nicht die Anpassung an die Dosierung entsprechend der Angaben zur beispielsweise Dritt-Linientherapie, soweit zutreffend.

Die Berechnungsgrundlage für die Körperoberfläche wurde dem Mikrozensus 2009 [18] entnommen. Dabei wurde als durchschnittliches Körpergewicht das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht von Frauen über 18 Jahren (68,1 kg) zugrunde gelegt. Als durchschnittliche Körpergröße wurde die über die Altersgruppen gewichtete mittlere Körpergröße von Frauen über 18 Jahren (1,65 m) herangezogen.

Mit Hilfe dieser Werte für das durchschnittliche Körpergewicht und die durchschnittliche Körpergröße wurde anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,7504 m² ermittelt [17]:

$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = (\text{Körpergewicht}^{0,425} [\text{kg}] * \text{Körpergröße}^{0,725} [\text{cm}] * 71,84 [\text{m}^2 / \text{kg} * \text{cm}]) / 10.000$$

Alle oben aufgeführten Jahreswerte beziehen sich auf diesen Referenzwert für Körperoberfläche.

Der Durchschnittsverbrauch pro Patient wurde wie folgt berechnet:

- Eribulin:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 1,23 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 1,23 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 2,15 mg.

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: 2,15 mg * 9 Behandlungstage = 19,38 mg.

- Capecitabin:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 1.250 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Gabe: 1.250 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 2.188 mg;

Gemäß den Angaben aus der Fachinformation sollten bei einer Körperoberfläche zwischen 1,67 – 1,78 m² pro Behandlungstag, jeweils morgens und abends, 1 Tablette der Wirkstärke 150 mg und 4 Tabletten der Wirkstärke 500 mg verabreicht werden.

Dadurch ergibt sich ein Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag von 2 Tabletten der Wirkstärke 150 mg und 8 Tabletten der Wirkstärke 500 mg.

Der Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate, d. h. pro 62 Behandlungstage, liegt bei 124 Tabletten der Wirkstärke 150 mg und 496 Tabletten der Wirkstärke 500 mg.

- Docetaxel:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 100 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 100 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 175,04 mg;

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: 175,04 mg * 5 Behandlungstage = 875,20 mg.

- PEG liposomales Doxorubicin:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 50 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 50 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 87,52 mg;

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: 87,52 mg * 4 Behandlungstage = 350,08 mg.

- Epirubicin:

– Dosisintensivierte Therapie:

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 135 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 236,3 mg;

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: in Abhängigkeit vom Behandlungsschema

236,3 mg * 4 Behandlungstage = 945,20 mg bzw.

236,3 mg * 5 Behandlungstage = 1.181,50 mg.

– Palliative Therapie:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 20 - 30 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: in Abhängigkeit von Dosierung

$$20 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 1,7504 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} = 35,01 \text{ mg};$$

$$30 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 1,7504 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} = 52,51 \text{ mg};$$

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: in Abhängigkeit von Dosierung

$$35,01 \text{ mg} * 13 \text{ Behandlungstage} = 455,13 \text{ mg bzw.}$$

$$52,51 \text{ mg} * 13 \text{ Behandlungstage} = 682,63 \text{ mg.}$$

• Fluorouracil:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 500-600 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: in Abhängigkeit von Dosierung

$$500 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 1,7504 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} = 875,2 \text{ mg};$$

$$600 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 1,7504 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} = 1050,24 \text{ mg};$$

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: in Abhängigkeit von Dosierung

$$875,2 \text{ mg} * 5 \text{ Behandlungstage} = 4.376,00 \text{ mg bzw.}$$

$$1050,24 \text{ mg} * 5 \text{ Behandlungstage} = 5.251,20 \text{ mg.}$$

• Paclitaxel:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 260 mg/m² Körperoberfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 260 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 455,10 mg;

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: 455,10 mg * 5 Behandlungstage = 2.275,52 mg.

Dosierungsempfehlung pro Gabe: 175 mg/m² Körperfläche;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: 175 mg/m² Körperoberfläche * 1,7504 m² Körperoberfläche = 306,32 mg;

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: $306,32 \text{ mg} * 5 \text{ Behandlungstage} = 1.531,60 \text{ mg}$.

- Vinorelbin:

Dosierungsempfehlung pro Gabe: $25 - 30 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche}$;

Durchschnittsverbrauch pro Behandlungstag: in Abhängigkeit von Dosierung

$25 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 1,7504 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} = 43,76 \text{ mg}$;

$30 \text{ mg/m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 1,7504 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} = 52,51 \text{ mg}$;

Durchschnittsverbrauch pro 3 Monate: in Abhängigkeit von Dosierung

$43,76 \text{ mg} * 13 \text{ Behandlungstage} = 568,88 \text{ mg}$;

$52,51 \text{ mg} * 13 \text{ Behandlungstage} = 682,63 \text{ mg}$.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in [Tabelle 3-11](#) an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|---|
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | 525,17 € (2 ml Injektionslösung, 0,44 mg/ml) | 459,12 € (2 ml Infusionskonzentrat, 0,44 mg/ml) |
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | 3014,57 € (6x2 ml Injektionslösung, 0,44 mg/ml) | 2628,52 € (6x2 ml Infusionskonzentrat, 0,44 mg/ml) |
| Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma) | 572,18 € (120 Filmtabletten 500 mg/Tablette) | 500,29 € (120 Filmtabletten 500 mg/Tablette) |
| Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma) | 94,43 € (60 Filmtabletten 150 mg/Tablette) | 81,85 € (60 Filmtabletten 150 mg/Tablette) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | 206,69 €(2 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 180,18 €(2 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | 797,62 €(8 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 697,75 €(8 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |
| Docetaxel (Taxceus [®] , Medac) | 1.471,16 €(7 ml Infusionskonzentrat 20 mg/ml) | 1.287,67 €(7 ml Infusionskonzentrat 20 mg/ml) |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | 1.584,07 €(16 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 1.386,35 €(16 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | 765,41 €(10 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 669,54 €(10 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | 1.898,87 €(25 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 1.659,71 €(25 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epi NC [®] , Neocorp) | 43,57 €(1 x 5 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 37,31 €(1 x 5 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epi TEVA [®] , TEVA GmbH) | 78,64 €(1 x 10 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 68,02 €(1 x 10 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epi NC [®] , Neocorp) | 179,04 €(1 x 25 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 155,96 €(1 x 25 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 255,46 €(6 x 5ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 222,89 €(6 x 5ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epi NC [®] , Neocorp) | 348,41 €(1 x 50 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 304,30 €(1 x 50 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 501,66 €(12 x 5ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 438,53 €(12 x 5ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epi TEVA [®] , TEVA GmbH) | 527,74 €(1 x 75 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 461,37 €(1 x 75 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epirubicin Zyo [®] , Zyo Pharma Trade GmbH & Co. KG) | 662,60 €(1 x 100 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 579,49 €(1 x 100 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 1.101,05 €(6 x 25 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 963,51 €(6 x 25 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Epi Cell [®] , Cell Pharma GmbH) | 1.999,93 €(10 x 25ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 1.747,46 €(10 x 25ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 2.068,65 €(6 x 50 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 1807,14 €(6 x 50 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|--|--|
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 4.127,53 €(6 x 100 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 3.594,95 €(6 x 100 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 8.245,28 €(12 x 100 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) | 7.170,57 €(12 x 100 ml Infusionskonzentrat 2 mg/ml) |
| Fluorouracil (5-FU Hexal [®] , Hexal AG) | 11,13 €(5 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) | 8,97 €(5 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) |
| Fluorouracil (5-FU Hexal [®] , Hexal AG) | 12,59 €(10 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) | 10,33 €(10 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®] , TEVA GmbH) | 13,79 €(20 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) | 11,44 €(20 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) |
| Fluorouracil (5-FU Cell [®] , Cell Pharma GmbH) | 30,43 €(100 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) | 26,78 €(100 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) |
| Fluorouracil (Ribofluor [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 51,34 €(200 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) | 46,05 €(200 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) |
| Fluorouracil (Ribofluor [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 113,72 €(5 x 100 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) | 103,59 €(100 ml Infusionskonzentrat 50 mg/ml) |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | 422,06 €(20 ml Durchstechflasche 5 mg/ml) | 368,81 €(20 ml Durchstechflasche 5mg/ml) |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | 168,43 €(5 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 146,67 €(5 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | 538,96 €(16,7 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 471,20 €(16,7 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | 803,61 €(25 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 702,99 €(25 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | 1.595,23 €(50 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 1.396,05 €(50 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | 3.092,56 €(100 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 2.696,24 €(100 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Paclitaxel (Ribotax [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 7.949,24 €(5 x 50 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 6.913,51 €(5 x 50 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Paclitaxel (Ribotax [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | 15.888,70 €(5 x 100 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) | 13.807,68 €(5 x 100 ml Infusionskonzentrat 6 mg/ml) |
| Vinorelbin (Vinorelbin Nc [®] , Neocorp) | 38,73 €(1 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 33,10 €(1 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|---|
| Vinorelbin (Vinorelbin Nc [®] , Neocorp) | 153,71 €(5 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 133,77 €(5 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |
| Vinorelbin (Navelbine [®] , Pierre Fabre Pharma GmbH) | 313,79 €(10 x 1 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 273,98 €(10 x 1 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |
| Vinorelbin (Navelbine [®] , Pierre Fabre Pharma GmbH) | 1530,45 €(10 x 5 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) | 1339,60 €(10 x 5 ml Infusionskonzentrat 10 mg/ml) |

Begründen Sie die Angaben in [Tabelle 3-11](#) unter Nennung der verwendeten Quellen.

In [Tabelle 3-11](#) wurde das günstigste Präparat für alle verfügbaren Wirkstoffmengen jedes Arzneimittels aus der Gruppe der Vergleichstherapien erfasst. Quelle für diese Erhebung und dadurch die zugrunde gelegten Apothekenabgabepreise (AVP) ist ifap praxisCenter – Arzneimittel- und Therapiedatenbank für die Praxis; ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH (Stand: 15.08.2011). Im Weiteren wird ausschließlich mit dem günstigsten Wirkstoff in der relevanten Packungsgröße, wie in Kapitel [3.3.1](#) beschrieben, weitergearbeitet. Eine vollständige Auflistung aller relevanten Hersteller und Wirkstoffgrößen wird in den Anhang gestellt (Bildschirmaufnahmen der Lauer-Taxe, die dieselbe Preisinformation abbildet wie sie der ifap praxisCenter Datenbank zugrunde liegt und damit validiert) [[18](#)].

Die GKV-relevanten Arzneimittelpreise wurden gemäß §130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis=AVP- Apothekenrabatt -Herstellerrabatt.

Vom Apothekenabgabepreis wurde gemäß §130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 2,05 Euro abgezogen.

Der von den Herstellern gegebenenfalls zu gewährende Hersteller- bzw. Generikarabatt nach §130a SGB V, Abs. 1, Satz 1, §130a SGB V, Abs. 1a, Satz 1 und §130a SGB V, Abs. 3b, Satz 1 wurde ebenfalls abgezogen. Dieser beträgt für die gewählten Vergleichstherapien zum Stand September 2011:

- Capecitabin (Xeloda[®]): 16 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer
- Docetaxel (Docetaxel Hospira[®]): 6 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer plus 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Generikarabatt)

- PEG liposomales Doxorubicin(Caelyx[®]): 16 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer
- Epirubicin (Riboepi[®]): 6 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer plus 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Generikarabatt)
- Epirubicin (Epi Nc[®]): 6 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer plus 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Generikarabatt)
- Fluorouracil (Fluorouracil Gry[®]): 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Generikarabatt)
- Paclitaxel (Abraxane[®]): 16 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer
- Paclitaxel (Neotaxan[®]): 6 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer plus 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Generikarabatt)
- Vinorelbin (Vinorelbin NC[®]): 6 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer plus 10 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Generikarabatt)

Der Herstellerabgabepreis wurde auf Basis des AVP berechnet. Dies erfolgt durch Abzug der Mehrwertsteuer (19 %), der Apothekenmarge (3 % des Apothekeneinkaufspreises + 8,10 Euro) gemäß §3 AMPreisV, Abs. 1, sowie durch Abzug des Großhandelszuschlags vom AVP gemäß §2 AMPreisV, Abs. 1, abzüglich 0,85 % des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (gemäß AMNOG, Artikel 11b, §1).

Die Herstellerabgabepreise je mg (je Tablette für Capecitabin) und Apothekeneinkaufspreise je mg (je Tablette für Capecitabin) sind wie folgt:

| | HAP | AEP |
|--|------------|------------|
| Eribulin (Halaven [®]) | 454,55 € | 464,32 € |
| Capecitabin (Xeloda [®]) | | |
| 500 mg | 3,64 € | 3,82 € |
| 150 mg | 1,10 € | 1,15 € |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®]) | 7,64 € | 8,03 € |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®]) | 29,64 € | 30,83 € |
| Epirubicin (Riboepi [®]) | | |
| dosisintensivierte Therapie | 2,82 € | 2,97 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®]) | | |
| palliative Therapie | 2,63 € | 2,76 € |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | 0,00 €* | 0,00 €* |
| Paclitaxel (Abraxane [®]) | 3,20 € | 3,36 € |
| Paclitaxel (Neotaxan [®]) | 4,11 € | 4,19 € |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®]) | 2,24 € | 2,35 € |

*Preis pro mg kann für Fluorouracil erst ab der dritten Nachkommastelle abgebildet werden. Der Preis pro mg für den HAP beträgt 0,00297 € Der Preis pro mg für AEP beträgt 0,00339 €

Die angegebenen Arzneimittelkosten beziehen sich auf die Kosten der günstigsten, pro Gabe benötigten Packung.

Für die nachfolgenden Berechnungen der Therapiekosten pro 3 Monate in [Tabelle 3-11](#) wurde ein konservativer Ansatz gewählt. Dabei werden zur Berechnung der Therapiekosten die Preise pro mg (Lösungen) oder pro Einheit (Tabletten) bezogen auf die jeweilige Packung verwendet. Eventuell anfallender Verwurf wird nicht betrachtet.

Daraus ergeben sich folgende GKV-relevante Kosten pro mg (Einheit):

| | |
|--|--|
| Eribulin (Halaven [®]) | 497,83 €pro mg |
| Capecitabin (Xeloda [®]) | 1,36 €pro Tablette (150 mg) |
| | 4,17 €pro Tablette (500 mg) |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®]) | 8,66 €pro mg |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®]) | 33,19 €pro mg |
| Epirubicin (Riboepi [®]) | 3,21 €pro mg (dosisintensivierte Therapie) |
| Epirubicin (Epi Nc [®]) | 3,12 €pro mg (palliative Therapie) |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | 0,01 €pro mg |
| Paclitaxel (Abraxane [®]) | 3,69 €pro mg |
| Paclitaxel (Neotaxan [®]) | 4,49 €pro mg |
| Vinorelbin (Vinorelbin Nc [®]) | 2,68 €pro mg. |

Nach aktueller Gesetzeslage erfolgt die Erstattung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen nicht auf Basis des GKV-relevanten Preises der jeweiligen Fertigarzneimittel. Im vorliegenden Dossier werden daher für die Arzneimittel, die einer Zubereitung durch den Apotheker bedürfen, neben den Kosten für die Fertigarzneimittel auch die Kosten für die zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen ermittelt.

Gemäß der Hilfstaxe für Apotheken berechnet sich der Preis dieser parenteralen Zubereitungen auf Basis eines jeweils zu bestimmenden Abrechnungspreises auf Apothekeneinkaufspreisebene pro Einheit (z. B. mg), der mit der Anzahl an benötigten Einheiten multipliziert wird. Zusätzlich sind die Preise für Primärpackmittel zu ergänzen sowie ein Zuschlag für die Herstellung der Lösungen. Der jeweilige Abrechnungspreis wird in kurzen Abständen aktualisiert und ist in einer Datenbank hinterlegt, die in der Regel nur Apotheken zugänglich ist.

Um die GKV-relevanten Kosten für die parenteralen Zubereitungen abzuschätzen, wurden im vorliegenden Dossier nur öffentlich verfügbare Quellen herangezogen. Die Berechnung der Therapiekosten kann daher nur approximativ erfolgen. Die Berechnung der GKV-relevanten Kosten für die parenteralen Zubereitungen für den gewählten 3-Monatszeitraum wurde wie folgt durchgeführt:

1. Bestimmung des AEP der relevanten Packung des Fertigarzneimittels

Dadurch, dass der AEP des Fertigarzneimittels herangezogen wurde und die ausgewählten Fertigarzneimittel die jeweils günstigsten waren, kommt es bei der Bestimmung der Arzneimittelkosten von nicht mehr patentgeschützten Wirkstoffen zu Abweichungen von der Berechnung gemäß der Hilfstaxe für Apotheken. Diese sieht vor, dass für nicht patentgeschützte Wirkstoffe unter der aut-idem Regelung nicht der günstigste, sondern der zweitgünstigste AEP herangezogen wird. Das gewählte Vorgehen ist jedoch damit zu begründen, dass bei der Berechnung der Kosten ein konservativer Ansatz verfolgt wurde.

2. Berechnung des AEP je mg

3. Wenn Generika für diesen Wirkstoff existieren, wurden 10 % Generikarabatt vom AEP abgezogen

4. Kalkulation des ggfs. um einen Generikarabatt geminderten AEPs für die benötigte Arzneimittelmenge für eine dreimonatige Behandlung

5. Subtraktion des Herstellerrabatts nach §130a SGB V, Abs. 1 und 1a, wobei der Herstellerrabatt auf Basis des Herstellerabgabepreises der für die Behandlung vorgesehenen Dosierung berechnet wird, d. h. des Herstellerabgabepreises je mg mal Anzahl benötigter mg

6. Addition der Umsatzsteuer i.H.v. 19 %

Nicht berücksichtigt wurden Kosten für Primärpackmittel sowie Kosten für die weiteren in der Zubereitung enthaltenen Stoffe. Ebenso unberücksichtigt bleibt ein ggfs. entstehender Verwurf.

Die für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen anfallende Pauschale i.H.v. 69,00 € je applikationsfertiger Einheit wird unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt (siehe [Tabelle 3-12](#)).

Die nachfolgende Übersicht beschreibt die GKV-relevanten Arzneimittelkosten für eine dreimonatige Behandlung sowohl der Fertigarzneimittel als auch der parenteralen Zubereitungen basierend auf der Anzahl an Behandlungen für diesen Zeitraum gemäß [Tabelle 3-9](#) und dem 3-Monatsdurchschnittsverbrauch gemäß [Tabelle 3-10](#). Die Pauschale für die Herstellung der Zubereitung ist an dieser Stelle nicht berücksichtigt (siehe dazu [Tabelle 3-12](#)).

| | Fertigarzneimittel | Parenterale Zubereitung |
|--|---------------------------|------------------------------------|
| Eribulin (Halaven [®]) | 9.647,86 € | - |
| Capecitabin (Xeloda [®]) | | |
| 500 mg | 2.067,88 € | - |
| 150 mg | 169,16 € | - |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®]) | 7.583,36 € | 7.047,55 € |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®]) | 11.620,62 € | 10.866,78 € |
| Epirubicin (Riboepi [®]) | | |
| dosisintensivierte Therapie | 3.035,69 € | 2.814,17 € |
| | bis 3.794,61 € | bis 3.517,71 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®]) | | |
| palliative Therapie | 1.419,64 € | 1.261,94 € |
| | bis 2.129,26 € | bis 1.892,74 € |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | 50,08 € | 15,87 € |
| | bis 60,09 € | bis 19,05 € |
| Paclitaxel (Abraxane [®]) | 8.392,35 € | 7.680,34 € |
| Paclitaxel (Neotaxan [®]) | 6.882,61 € | 6.427,29 € |
| Vinorelbin (Vinorelbin Nc [®]) | 1.522,03 € | 1.341,49 € |
| | bis 1.826,37 € | bis 1.609,72 € |

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-12](#) an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Eribulin (Halaven®, Eisai GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Pauschale für praxisklinische Betreuung | 2 | 9 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | 1 | 5 |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 1 | 5 |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | 1 | 4 |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 1 | 4 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | Dosis-intensivierte Therapie: 1 | Dosis-intensivierte Therapie: 4-5 |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | Dosis-intensivierte Therapie: 1 | Dosis-intensivierte Therapie: 4-5 |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle des Blutbildes (Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten, Erythrozyten) | Dosis-intensivierte Therapie: 1 | Dosis-intensivierte Therapie: 4-5 |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle der Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) | Dosis-intensivierte Therapie: 1 | Dosis-intensivierte Therapie: 4-5 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---|--|
| Epirubicin (Epi-NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Therapieüberwacht werden (EKG, Radionuklidangiographie oder Echokardiographie (zur Bestimmung der LVEF)) | Trifft nicht zu | Dosis-intensivierte Therapie: 3 |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | Palliative Therapie: 1 | Palliative Therapie: 13 |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | Palliative Therapie: 1 | Palliative Therapie: 13 |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle des Blutbildes (Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten, Erythrozyten) | Palliative Therapie: 1 | Palliative Therapie: 13 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
| Epirubicin (EpiNc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle der Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) | Palliative Therapie: 1 | Palliative Therapie: 13 |
| Epirubicin (Epi-NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Therapieüberwacht werden (EKG, Radionuklidangiographie oder Echokardiographie (zur Bestimmung der LVEF)) | Trifft nicht zu | Palliative Therapie: 3 |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | 1 | 5 |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 1 | 5 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | 1 | 5 |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 1 | 5 |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | 1 | 5 |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 1 | 5 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Prämedikation: Dexamethason (20 mg oral oder i.v.) | 1 | 4 |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Prämedikation: Dephenhydramin (50 mg i.v.) | 1 | 4 |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Prämedikation: Cimetidin (300 mg i.v.) oder Ranitidin (50 mg i.v.) | 1 | 4 |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung | 1 | 13 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|--|---|
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 1 | 13 |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle der Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) | 1 | 13 |

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-12* unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Als mögliche zusätzliche GKV Leistungen wurden berücksichtigt:

- Zusatzpauschalen, die für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung gemäß § 115 Abs. 2 SGB V unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika anfallen (Pauschalen für die praxisklinische Betreuung) (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Ziffern 01510, 01511, 01512) [„Praxisklinische Betreuung“] [19].
- Kosten für die Herstellung einer zytostatischen Lösung durch den Apotheker gemäß der Hilfstaxe für Apotheker 2010 [„Herstellung einer zytostatischen Lösung“]
- GKV-Leistungen zur Verabreichung einer verpflichtenden Prämedikation gemäß der jeweiligen Fachinformation [„Prämedikation“]
- GKV-Leistungen zur verpflichtenden Überwachung einer Körperfunktion gemäß der jeweiligen Fachinformation [„Überwachung“]

Zusätzliche GKV Leistungen wurden dann aufgeführt, wenn diese Leistungen im Vergleich zu einer der Vergleichstherapien zusätzlich anfallen:

- „Praxisklinische Betreuung“ bei einer intravasalen Gabe des Arzneimittels anstatt einer oralen Darreichung. Dies trifft auf alle Vergleichstherapien außer Capecitabin (Xeloda[®]) zu, das in Tablettenform verabreicht wird;
- „Herstellung einer zytostatischen Lösung“ bei einer intravasalen Gabe des Arzneimittels, wenn dieses zuvor durch einen Apotheker hergestellt werden muss. Dies trifft auf alle Vergleichstherapien zu, die als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vorliegen. Die Zusatzkosten zur „Herstellung einer zytostatischen Lösung“ finden folglich keine Anwendung bei Capecitabin (Xeloda[®]), welches in Tablettenform verabreicht wird, und bei Eribulin (Halaven[®]), welches bereits als gebrauchsfertige Injektionslösung vorliegt, aber auch nach Ermessen des Arztes in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung zur Verabreichung verdünnt werden kann;
- „Prämedikation“ bei einer prämedikativen Behandlung mit einem Arzneimittel, sofern diese gemäß der Fachinformation verpflichtend durchzuführen ist;
- „Überwachung“ bei einer entsprechenden GKV-Leistung zur Überwachung einer Körperfunktion, sofern diese gemäß der Fachinformation verpflichtend durchzuführen ist.

Folglich werden Leistungen aufgeführt, wenn diese im Vergleich zu einer Therapie, die keine Herstellung durch den Apotheker benötigt und die keine Prämedikation oder Überwachung erforderlich macht, zusätzlich anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 3-13](#) an, wie hoch die Kosten der in [Tabelle 3-12](#) benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Einheit in Euro |
|--|-----------------------------------|
| Praxisklinische Betreuung 2h [EBM Ziffer 01510] | 49,77 |
| Praxisklinische Betreuung 4h [EBM Ziffer 01511] | 94,63 |
| Praxisklinische Betreuung 6h [EBM Ziffer 01512] | 139,14 |
| Herstellung einer zytostatischen Lösung durch den Apotheker | 69,00 |
| Prämedikation: Dexamethason 20mg oral | 3,59 |
| Prämedikation: Diphenhydramin 50 mg i.v. | 3,36 |
| Prämedikation: Cimetidin 300 mg i.v. | 2,06 |
| Doppler-Echokardiographie mittels Duplex-Verfahren mit Farbcodierung [EBM Ziffer33022] | 33,30 |
| Mechanisierter vollständiger Blutstatus [EBM Ziffer 32122] | 1,10 |
| GOT [EBM Ziffer 32069] | 0,25 |
| GPT [EBM Ziffer 32070] | 0,25 |
| Bilirubin gesamt [EBM Ziffer 32058] | 0,25 |
| Alkalische Phosphatase [EBM Ziffer 32068] | 0,25 |

Begründen Sie die Angaben in *Tabelle 3-13* unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die oben aufgeführten Kosten pro Einheit in Euro für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berechnen sich wie folgt [19]:

- Praxisklinische Betreuung 2h
 - EBM Ziffer 01510
 - Punkte nach EBM: 1420
 - Punkte nach EBM * Punktwert: 49,77 €
- Praxisklinische Betreuung 4h:
 - EBM Ziffer 01511
 - Punkte nach EBM: 2700
 - Punkte nach EBM * Punktwert: 94,63 €
- Praxisklinische Betreuung 6h:
 - EBM Ziffer 01512
 - Punkte nach EBM: 3970

- Punkte nach EBM * Punktwert: 139,14 €
- Herstellung einer zytostatischen Lösung durch den Apotheker:
 - ⊖ 69,00 €[20]

Zusätzlich muss bei der Herstellung einer zytostatischen Lösung auch noch die Umsatzsteuer von 19 % berücksichtigt werden.

- Prämedikation:

Gemäß der Fachinformation hat bei der Behandlung mit Neotaxan[®] vor Therapiebeginn eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten zu erfolgen und zwar vor jeder Gabe von Neotaxan[®]:

- Dexamethason kann oral oder intravenös verabreicht werden. Gemäß der Fachinformation sind 20 mg zu verabreichen. Für das vorliegende Dossier wurde die für die relevante Packungsgröße kostengünstigste Prämedikation je mg zugrunde gelegt, die der oralen Darreichungsform entspricht.

Das günstigste Dexamethason Präparat (Dexa – CT, 100 Tabletten mit je 4 mg) hat einen GKV-relevanten Preis von 0,1793 € pro mg. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 20 mg 3,59 € je Gabe bzw. Zyklus.

- Diphenhydramin ist intravenös zu verabreichen. Gemäß der Fachinformation beträgt die Dosierung 50 mg. Für die Kostenberechnung von Diphenhydramin wurde das günstigste Präparat der relevanten Packungsgröße gewählt.

Das günstigste Diphenhydramin Präparat für die intravenöse Gabe (Diphenhydramin-Hevert, 10 Ampullen mit je 20 mg) hat einen GKV-relevanten Preis von 0,0672 € pro mg. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 50 mg 3,36 € je Gabe bzw. Zyklus.

- Cimetidin oder Ranitidin ist intravenös zu verabreichen. Gemäß der Fachinformation beträgt die Dosierung von Cimetidin 300 mg und die von Ranitidin 50 mg. Da Cimetidin einen günstigeren Preis je mg aufweist und auch bezogen auf die höhere benötigte Menge zu günstigeren Behandlungskosten führt, wurde Cimetidin als Mittel der Wahl für das vorliegende Dossier betrachtet.

Das für die relevante Packungsgröße günstigste Cimetidin Präparat für die intravenöse Gabe (Cimetidin CT 200 mg, 10 Injektionslösungen mit je 200 mg/2 ml) hat einen GKV-relevanten Preis von 0,00688 € pro mg. Dies entspricht bei einer benötigten Menge von 300 mg 2,06 € je Gabe bzw. Zyklus.

- Mechanisierter vollständiger Blutstatus

Der obligatorische Leistungsinhalt beim mechanisierten vollständigen Blutstatus umfasst die Bestimmung des Hämoglobingehalt, des Hämatokritgehalts, der Erythrozytenzahl, der Leukozytenzahl, der Thrombozytenzahl und der Granulozytenzahl.

- EBM Ziffer 32122
- Kosten (pauschal): 1,10 €

- GOT

GOT wird im Rahmen der Leberfunktionsuntersuchung bestimmt.

- EBM Ziffer 32069
- Kosten (pauschal): 0,25€

- GPT

GPT wird im Rahmen der Leberfunktionsuntersuchung bestimmt.

- EBM Ziffer 32070
- Kosten (pauschal): 0,25€

- Alkalische Phosphatase

Alkalische Phosphatase wird im Rahmen der Leberfunktionsuntersuchung bestimmt.

- EBM Ziffer 32068
- Kosten (pauschal): 0,25 €

- Bilirubin, gesamt

Bilirubin wird im Rahmen der Leberfunktionsuntersuchung bestimmt.

- EBM Ziffer 32058
- Kosten (pauschal): 0,25 €

- Doppler-Echokardiographie mittels Duplex-Verfahren mit Farbcodierung:

- EBM Ziffer 33022
- Punkte nach EBM: 950
- Punkte nach EBM * Punktwert: 33,30 €

Die Doppler-Echokardiographie kann sowohl durch Fachärzte für Innere Medizin als auch durch Fachärzte für Frauenheilkunde abgerechnet werden. Sollten keine entsprechenden Geräte zur Verfügung stehen, kann auch eine Überweisung zum Kardiologen erfolgen. In diesem Fall fällt zudem die Grundpauschale für die Leistung durch Fachärzte für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie an. Diese Pauschale ist für eine Behandlung von 3 Monaten drei Mal (d. h. für drei Quartale) zu berücksichtigen, da die Doppler-Echokardiographie gemäß der Fachinformation einmal sowohl vor als auch nach der Therapie zu erfolgen hat.

- Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr:
 - EBM Ziffer 13541
 - Punkte nach EBM: 585
 - Punkte nach EBM * Punktwert: 20,50 €/je Quartal
 - GKV Kosten für 3 Quartale: 61,50 €
- Grundpauschale ab 60. Lebensjahr:
 - EBM Ziffer 13542
 - Punkte nach EBM: 605
 - Punkte nach EBM * Punktwert: 21,20 €/je Quartal
 - GKV Kosten für 3 Quartale: 63,60 €

Da für die Berechnung der Kosten in dem vorliegenden Dossier ein konservativer Ansatz verfolgt wurde, werden diese zusätzlichen Kosten in der Berechnung der Gesamttherapiekosten nicht berücksichtigt.

- Der Euro Wert eines EBM Punktes liegt bei 0,035048 €[23]

Geben Sie in [Tabelle 3-14](#) an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus [Tabelle 3-12](#) (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), [Tabelle 3-13](#) (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), [Tabelle 3-6](#) (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und [Tabelle 3-7](#) (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | 9*49,77 € = 447,93 € | 912.433€ |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | 5*49,77 € = 248,85 € | 506.907 € |
| Docetaxel (Docetaxel Hospira [®] , Hospira) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 5*69,00 €*1,19 = 410,55 € | 836.290 € |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | 4*49,77 € = 199,08 € | 405.526 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 4*69,00 €*1,19 = 328,44 € | 669.032€ |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | Dosisintensivierte Therapie: 4*49,77 €= 199,08 €bis 5*49,77 €= 248,85 € | Dosisintensivierte Therapie: 405.526 €- 506.907 € |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | Dosisintensivierte Therapie: 4*69,00 €*1,19 = 328,44 €bis 5*69,00 €*1,19 = 410,55 € | Dosisintensivierte Therapie: 669.032 €- 836.290 € |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle des Blutbildes (Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten, Erythrozyten) | Dosisintensivierte Therapie: 4*1,10 €= 4,40 €bis 5*1,10 €= 5,50 € | Dosisintensivierte Therapie: 8.963 €- 11.204 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|---|--|---|--|--|
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle der Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) | Dosisintensivierte Therapie: 4*1,00 € = 4,00 € bis 5*1,00 € = 5,00 € | Dosisintensivierte Therapie: 8.148 € - 10.185 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Therapie überwacht werden (EKG, Radionuklidangiographie oder Echokardiographie (zur Bestimmung der LVEF)) | Dosisintensivierte Therapie: 3*33,30 € = 99,90 € | Dosisintensivierte Therapie: 203.496 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | Palliative Therapie: 13*49,77 € = 647,01 € | Palliative Therapie: 1.317.959 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | Palliative Therapie: 13*69,00 €*1,19 = 1.067,43 € | Palliative Therapie: 2.174.355 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|---|--|---|--|--|
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle des Blutbildes (Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten, Erythrozyten) | Palliative Therapie: 13*1,10 €= 14,30 € | Palliative Therapie: 29.129 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle der Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) | Palliative Therapie: 13*1,00 €= 13,00 € | Palliative Therapie: 26.481 € |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Die Herzfunktion muss vor Therapiebeginn, während und nach Beendigung der Therapie überwacht werden (EKG, Radionukleidi-angio-graphie oder Echokardiographi- e (zur Bestimmung der LVEF)) | Palliative Therapie: 3*33,30 €= 99,90 € | Palliative Therapie: 203.496 € |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | 5*49,77 €= 248,85 € | 506.907 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 5*69,00 €*1,19 = 410,55 € | 836.290 € |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 4 Stunden | 5*94,63 € = 473,15 € | 963.807 € |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 5*69,00 €*1,19 = 410,55 € | 836.290 € |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 4 Stunden | 5*94,63 € = 473,15 € | 963.807 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|---|--|--|--|--|
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 5*69,00 €*1,19 = 410,55 € | 836.290 € |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Prämedikation: Dexamethason (20 mg oral oder i.v.) | 5*3,59 € = 17,95 € | 36.564 € |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Prämedikation: Dephenhydramin (50 mg i.v.) | 5*3,36 € = 16,80 € | 34.222 € |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Prämedikation: Cimetidin (300 mg i.v.) oder Ranitidin (50 mg i.v.) | 5*2,06 € = 10,30 € | 20.981 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Praxisklinische Betreuung 2 Stunden | 13*49,77 € = 647,01 € | 1.317.959 € |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Herstellung einer zytostatischen Lösung | 13*69,00 €*1,19 = 1.067,43 € | 2.174.355 € |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Kontrolle der Leberfunktion (GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase) | 13*1,00 €= 13,00 € | 26.481€ |

Die gesamten Zusatzkosten sind zur besseren Transparenz nach Wirkstoff und GKV-Leistung gegliedert. Die Anzahl der notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen bezieht sich analog zur Berechnung der benötigten Wirkstoffmenge auf die Anzahl der Chemotherapiezyklen in einem 3 Monatszeitraum.

Die einzige Ausnahme stellt die Überprüfung der Herzfunktionen dar, welche unter einer Behandlung mit Epirubicin erforderlich ist. Diese Kosten fallen pro Behandlung mit Epirubicin drei Mal an, einmal vor, einmal während und einmal nach der Durchführung sämtlicher Zyklen [5].

Die angenommene Dauer der Praxisklinischen Betreuung richtet sich nach den Angaben aus der jeweiligen Fachinformation zur Dauer der Infusion. Bei allen intravenös verabreichbaren Medikamenten, deren Applikation weniger als 2 Stunden Dauer in Anspruch nimmt, wurde angenommen, dass der Betreuungsaufwand für den behandelnden Arzt bei bis zu 2 Stunden liegt. Paclitaxel wird gemäß der Fachinformation über einen Zeitraum von 3 Stunden infundiert. Daher wird von einem Betreuungsaufwand für den behandelnden Arzt von bis zu 4 Stunden ausgegangen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in *Tabelle 3-15* die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten *3.3.1* bis *3.3.4* entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt *3.2.3*, *Tabelle 3-6*, sowie Abschnitt *3.2.4*, *Tabelle 3-7*) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|--|--|--|---|
| Eribulin (Halaven [®] , Eisai GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 10.095,79 € | 20.565.124 € |
| Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 2.237,04 € | 4.556.850 € |
| Docetaxel (Docetaxel) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem | 7.786,68 € | 15.861.467€ |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a |
|---|--|--|--|
| Hospira [®] , Hospira) | oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | [Parenterale Zubereitung: 7.706,95 €] | [Parenterale Zubereitung: 15.699.057€] |
| PEG liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 11.819,70 € [Parenterale Zubereitung: 11.394,30 €] | 24.076.729 € [Parenterale Zubereitung: 23.210.189 €] |
| Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Dosisintensivierte Therapie: 3.343,07€- 4.153,86 € [Parenterale Zubereitung: 3.449,99 €– 4.286,97 €] | Dosisintensivierte Therapie: 6.809.834 €– 8.461.413 € [Parenterale Zubereitung: 7.027.630 €– 8.732.558 €] |
| Epirubicin (Epi Nc [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | Palliative Therapie: 2.193,85€- 2.903,47 € [Parenterale Zubereitung: 3.103,58 €– 3.734,38 €] | Palliative Therapie: 4.468.872 €– 5.914.368 € [Parenterale Zubereitung: 6.321.992 €– 7.606.932 €] |
| Fluorouracil (Fluorouracil Gry [®]) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression | 298,93 €- 308,94 € [Parenterale Zubereitung: 675,27 €678,45€] | 608.920 €– 629.311 € [Parenterale Zubereitung: 1.375.525 €] |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a |
|---|--|--|--|
| | eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | | 1.382.003 € |
| Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 8.865,50 € [Parenterale Zubereitung: 8.564,04 €] | 18.059.024 € [Parenterale Zubereitung: 17.444.949 €] |
| Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 7.400,81 € [Parenterale Zubereitung: 7.356,04 €] | 15.075.450 € [Parenterale Zubereitung: 14.984.253 €] |
| Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp) | Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. | 2.182,04€- 2.486,38 € [Parenterale Zubereitung: 3.068,93 €– 3.337,16 €] | 4.444.815 €– 5.064.756 € [Parenterale Zubereitung: 6.251.410 €– 6.797.795 €] |
| a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5 sowie in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. | | | |

Die 3-Monats Therapiekosten setzen sich aus den Kosten für den Wirkstoff und den Kosten für die zusätzlichen GKV-relevanten Leistungen zusammen. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Fertigarzneimittel berücksichtigen jedoch nicht die Kosten für die

Herstellung einer zytostatischen Lösung, da diese bei Gabe eines Fertigarzneimittels nicht anfallen.

Um die Kosten für den Wirkstoff zu erhalten, wurden der 3-Monatsverbrauch entsprechend der Angaben aus Tabelle 3-8 mit den Kosten pro mg für den entsprechenden Wirkstoff, dargelegt in Kapitel 3.3.3, multipliziert. [Tabelle 3-15](#) berücksichtigt die Kosten auf Basis der Fertigarzneimittel. In Klammern werden zudem die Kosten auf Basis der parenteralen Zubereitungen angegeben. Es wurde jeweils der tatsächliche Verbrauch betrachtet, ein möglicher Verwurf wurde dabei nicht berücksichtigt.

Diesem Betrag für den Wirkstoff wurden die in [Tabelle 3-12](#) dargestellten Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen hinzugefügt. Wie bereits unter [3.3.4](#) beschrieben, wurden lediglich zusätzliche Kosten in Betracht gezogen. Kosten, die für alle Wirkstoffe (Eribulin und die Vergleichstherapien) gleich waren, wie die einmal pro Quartal abrechenbare Grundpauschale für einen Besuch beim Onkologen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten, die für einen Patienten in einem 3-Monatszeitraum anfallen, wurden mit der Anzahl der identifizierten Patientenpopulation, 2.037, multipliziert, um auf die aggregierten GKV-Kosten zu kommen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt [3.2.3](#) dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den Angaben des Berichts der megapharm GmbH können die im Folgenden dargestellten Marktanteile der im Stadium IV eingesetzten Wirkstoffe angenommen werden. Es sind alle aufgetretenen Therapielinien von 1 bis zu 15 berücksichtigt. Bei Kombinationstherapien wurde jeder Wirkstoff separat gezählt [\[22\]](#).

| Wirkstoffe | Prozentualer Anteil der Wirkstoffe bei Therapien im Stadium IV |
|-------------------|---|
| Trastuzumab | 17% |
| Vinorelbin | 11% |
| Paclitaxel | 9% |
| Capecitabin | 8% |
| Bevacizumab | 8% |
| Docetaxel | 5% |
| Gemcitabine | 5% |
| Fulvestrant | 4% |
| Cyclophosphamid | 4% |
| Doxorubicin | 4% |
| Letrozol | 3% |
| Carboplatin | 3% |
| Epirubicin | 3% |
| Exemestan | 2% |
| 5-FU | 2% |
| Navelbine | 2% |
| Tamoxifen | 2% |
| Anastrozol | 2% |
| Mitoxantron | 1% |
| Folinsäure | 1% |
| Sonstige | 4% |
| Gesamt | 100% |

Abbildung 3-2: Marktanteile der im Stadium IV eingesetzten Wirkstoffe

Wie unter 3.1.2 beschrieben existiert kein Therapiestandard für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastatierten Brustkrebses. Die Behandlung hängt immer vom Einzelfall ab. Dies wird durch die oben aufgeführte Vielzahl an verschiedenen Wirkstoffen (mit zumeist nur im einstelligen Prozentbereich ausgewiesenen Anteilen) bestätigt, die bei ambulant behandelten Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eingesetzt wurden. Diese Daten liegen der Eisai GmbH nur für 2009 (aktuellere Daten wären nicht zur Veröffentlichung freigegeben worden) und ohne Vorperioden oder Veränderungsdaten und nur für das Stadium IV vor. Eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen ist auf Basis der Daten aus dem Bericht der megapharm GmbH nicht möglich [22].

Die in der Fachinformation für Halaven® unter 4.3 aufgeführten Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Stillzeit.

Im Kontext des Krankheitsbildes wird bei Krankheitsprogression regelhaft die Monochemotherapie abgebrochen. Dasselbe gilt beim Auftreten nicht tolerabler Toxizität.

In der für Eribulin zulassungsrelevanten Phase 3-Studie EMBRACE führten unerwünschte Ereignisse bei 13 % der mit Eribulin behandelten Patienten zur Therapiebeendigung [23].

Wie unter 4.3.2.3 beschrieben, konnte aus einer orientierenden Literaturrecherche keine Studie identifiziert werden, die Präferenzen in einer Studienpopulation mit weit fortgeschrittenem Krankheitsgeschehen untersucht hat.

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist ebenso mangels geeigneter Daten nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben festgestellt, ist eine seriöse, fundierte Schätzung der erwarteten Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich. Somit können auch keine Änderungen von Therapiekosten beschrieben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die Fachinformationen von Eribulin (Halaven®) sowie von den benannten Vergleichstherapien herangezogen. Für jede Vergleichstherapie wurde ein Präparat ausgewählt. Kriterien hierbei waren die Kosten sowie die zugelassene Indikation. Weitere Informationen zum Auswahlprozess sind in Abschnitt 3.3.1 dargestellt. Für die Datengenerierung wurden die Fachinformationen dieser ausgewählten Arzneimittel verwendet.

Darüber hinaus wurden zur Bestimmung der Kosten die relevanten Kostenkataloge für ambulante ärztliche Leistungen (Gesamt-EBM bzw. Arztgruppen-EBM (Arzt für Innere Medizin, Frauenarzt) und die beschriebene Quelle zum genannten EBM Punktwert) sowie die Hilfstaxe für Apotheken und die Datenbank ifap praxisCenter berücksichtigt, die mittels Bildschirmaufnahmen der Lauer-Taxe, die dieselbe Preisinformation abbildet wie sie der ifap praxisCenter Datenbank zugrunde liegt validiert wurde.

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurden kommerzielle Anbieter von Marktforschungsdaten (z. B. IMS Health GmbH & Co OhG, der weltweit größte Datenanbieter der pharmazeutischen Industrie mit Zugriff auf zahlreiche Datenquellen) angefragt. Auch hier existierten keine Daten der gewünschten Granularität (mündliche Auskunft). Im Laufe dieses Informationsbeschaffungsschritts erhielt die Eisai GmbH im Rahmen einer persönlichen Kommunikation den Hinweis auf die megapharm GmbH. Bei der megapharm GmbH handelt es sich um einen Systemanbieter im Bereich der Onkologie in Deutschland.

Der Bericht („Daten zur Prävalenz des Mamma-CA für das Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Arzneimittel HalavenTM (Eribulin)“ [22]) wurde von der Eisai GmbH bei der megapharm GmbH am 25.03.2011 in Auftrag gegeben um die Datenlücke im Rahmen des Dossiers zu schließen. Außer dem vorliegenden Datenmaterial konnte die megapharm GmbH keine weiteren Informationen zur Validität der Daten oder Rohdaten der Eisai GmbH als einem Kunden im Rahmen des Berichtsauftrags zur Verfügung stellen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011
2. Fachinformation Xeloda[®], Stand April 2010
3. Fachinformation Docetaxel Hospira[®], Stand Dezember 2010
4. Fachinformation Caelyx[®], Stand November 2010
5. Fachinformation Riboepi[®], Stand Februar 2010
6. Fachinformation Epi-NC[®], Stand Juni 2009
7. Fachinformation Fluorouracil-Gry[®], Stand April 2007
8. Fachinformation Abraxane[®], Stand September 2010
9. Fachinformation Neotaxan[®], Stand März 2006
10. Fachinformation Vinorelbin[®], Stand November 2006
11. Kreienberg R. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. 2008 [cited; Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin._s3-ll_mamma_080211.pdf]
12. Keller A, Mennel RG, Nabholz J, Georgoulas V, Emanuel D, Tendler C, et al. Phase III Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx/Doxil) for the Treatment of Patients with Advanced Breast Cancer Who Have Failed a Prior Taxane-Containing Chemotherapy Regimen. 2001;20.
13. Bauerfeind I. Mammakarzinome. Manual 2009 [cited; Available from: <http://www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen/mammakarzinom.html>]

14. Toi M, Saeki T, Aogi K, Sano M, Hatake K, Asaga T, et al. Late phase II clinical study of vinorelbine monotherapy in advanced or recurrent breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *JpnJ ClinOncol.* 2005 06;35(6):310-5.
15. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben fuer Deutschland im Jahre 2011; 2011.
16. Statistisches Bundesamt (2010) (Hrsg.): Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung.
17. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine.* 1916. *Arch Intern Medicine.* 1916 (17):863-71.
18. WEBAPO® Lauer-Taxe. Bildschirmaufnahmen
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsma-stab (EBM), Stand: 1. Quartal 2011; 2011.
20. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) (Hilfstaxe für Apotheken) (2009)
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2010. Entscheidung des erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 4 SGB V zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung in den Jahren 2011 und 2012 in seiner 23. Sitzung am 5./11. Oktober 2010 mit Wirkung zum 1. Januar 2011.
22. megapharm GmbH „Daten zur Prävalenz des Mamma-CA für das Modul 3 des Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für das Arzneimittel Halaven™ (Eribulin)“, data on file, 2011
23. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet.* 2011 Mar 12;377(9769):914-23.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt

werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nach den Angaben der Fachinformation [1] soll die HALAVEN-Behandlung in Zentren durchgeführt werden, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m² (entsprechend 1,4 mg/m² Eribulinmesylat), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Die Hinweise zur Verdünnung und die Informationen bezüglich der Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln im Abschnitt 6.6 der Fachinformation sind zu beachten. Vor der Anwendung muss für einen guten periphervenösen Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulin eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

Da es zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollte eine antiemetische Prophylaxe, einschließlich Kortikosteroiden, in Erwägung gezogen werden.

Die Gabe von HALAVEN an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1 x 10⁹/l
- Thrombozyten < 75 x 10⁹/l
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Empfehlungen für Dosisreduktionen

| Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe | Empfohlene Dosis |
|--|-------------------------------------|
| Hämatologisch: | |
| ANC < 0.5 x 10 ⁹ /l für mehr als 7 Tage | 0,97 mg/m ² |
| ANC < 1 x 10 ⁹ /l Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation | |
| Thrombozyten < 25 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie | |
| Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion | |
| Nicht-hämatologisch: | |
| Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus | |
| Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art | |
| Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ² | 0,62 mg/m ² |
| Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ² | Ein Absetzen der Behandlung erwägen |

Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Weitere Empfehlungen bzw. Überwachungsmaßnahmen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen soll die Dosierung verringert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Zirrhose ist eine engmaschige Überwachung ratsam.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-clearance < 40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten.

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von G-CSF oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden.

Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit

einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Halaven[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit HALAVEN[®] behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Halaven[®] darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Sperma beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit HALAVEN besteht.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

Bezüglich der Wechselwirkungen:

Eribulin wird vorwiegend (bis zu 70 %) über die Galle ausgeschieden. Es ist bisher nicht bekannt, welches Transportprotein an diesem Prozess beteiligt ist. Die vollständige Hemmung des Transports könnte theoretisch zu einem mehr als 3-fachen Anstieg der Plasmakonzentrationen führen. Die Anwendung von Substanzen, die hepatische Transportproteine, wie z. B. organische Aniontransportproteine (OATP), P-Glykoprotein (Pgp), *Multidrug-Resistant-Proteine* (MRP) usw. hemmen, gleichzeitig mit Eribulin wird nicht empfohlen. Zu den Inhibitoren dieser Transportproteine zählen u. a. Cyclosporine, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir und bestimmte andere Proteasehemmer, Efavirenz, Emtricitabin, Verapamil, Clarithromycin, Quinin, Quinidin, Disopyramid usw.

Die gleichzeitige Behandlung mit enzyminduzierenden Arzneistoffen wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) wird nicht empfohlen, da diese Arzneimittel wahrscheinlich zu einer deutlichen Absenkung der Plasmaspiegel von Eribulin führen.

Mit CYP3A4-Hemmern sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten, sofern sie keine potenten Pgp-Hemmer sind. Die Eribulin-Exposition (AUC und C_{max}) wurde von dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol nicht beeinflusst.

Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel:

Eribulin kann das Enzym CYP3A4, das für die Metabolisierung von Wirkstoffen wichtig ist, hemmen, wie In-vitro-Daten gezeigt haben. In-vivo-Daten liegen dazu nicht vor. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die hauptsächlich von CYP3A4 metabolisiert

werden, sollte mit Vorsicht erfolgen, und es wird empfohlen, den Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen durch erhöhte Plasmakonzentrationen des gleichzeitig gegebenen Arzneimittels zu überwachen. Wenn das Arzneimittel einen engen therapeutischen Spielraum hat, ist die gleichzeitige Gabe zu vermeiden.

In den klinisch relevanten Konzentrationen übt Eribulin keine hemmende Wirkung auf die CYP-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1 aus.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Eribulin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzen-dossiers (Stand: 27.10.2011) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, gemäß Annex II der “Notification pursuant to Article 297 of the TFEU” der Europäischen Kommission (Mitteilung über die Zulassungsentscheidung für Halaven (Eribulin)) vom 21.03.2011 [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen, siehe oben.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusammenfassung des Risikomanagementplans der EU (EU RMP) [3]

| Sicherheitsbedenken | Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen) | Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen) |
|---|---|--|
| Myelosuppression und damit assoziierte Infektionen | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Planung klinischer Studien im Hinblick auf den Schutz der Teilnehmersicherheit (z. B. Monitoring, Ausschlusskriterien, UE-Meldung)</p> | <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) vor dem möglichen Auftreten einer dosisabhängigen Myelosuppression, und der Hinweis, dass vor jeder Dosis Eribulin bei allen Patienten eine Blutbildkontrolle erforderlich ist. Außerdem der Hinweis, dass Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades oder febriler Neutropenie zeigen können.</p> <p>Informationen über die Inzidenz von Myelosuppression und damit assoziierten Infektionen auch in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC).</p> |
| Periphere Neuropathie | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Sicherheitsanalysen von laufenden Phase-2-Studien (E7389-G000-209) zur Bewertung von Unterschieden in der Entwicklung von Neurotoxizität während der Behandlung mit Eribulin.</p> <p>Die Berichte bezüglich der Heilungsrate und der Zeit bis zum Verschwinden peripherer Neuropathien basieren auf den Ergebnissen von Studie E7389-G000-209.</p> <p>Planung klinischer Studien im Hinblick auf den Schutz der Teilnehmersicherheit (z. B. Monitoring, Ausschlusskriterien, UE-Meldung)</p> | <p>Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation (SmPC) bezüglich der Überwachung von Patienten auf Anzeichen für eine periphere und sensorische Neuropathie.</p> <p>Informationen über Inzidenz und Verlauf der Neuropathie auch in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC).</p> |

| | | |
|---|--|---|
| Übelkeit/Erbrechen | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Hinweise zur bedarfsabhängigen Anwendung von Antiemetika in Abschnitt 4.2 der Fachinformation (SmPC). Informationen über die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC) |
| Depression & Insomnie | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Informationen über die Inzidenz und den Verlauf von Insomnie und Depression in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC) |
| Tachykardie | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Informationen über die Inzidenz und den Verlauf der Tachykardie in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (SmPC) |
| Unerwünschtes Schwangerschaftsergebnis | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Warnhinweis bezüglich der Vermeidung von Eribulin in der Schwangerschaft, sofern der Nutzen die Risiken nicht übersteigt, in Abschnitt 4.6 der Fachinformation (SmPC) |
| Infertilität beim Mann | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Informationen über die testikuläre Toxizität und der Hinweis an männliche Patienten, vor der Behandlung Samen konservieren zu lassen, in Abschnitt 4.6 der Fachinformation (SmPC) |

| Wichtige fehlende Informationen: | Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (Routinen und zusätzliche Maßnahmen) | Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (Routinen und zusätzliche Maßnahmen) |
|--|--|---|
| Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorlage separater Diagramme zum Zusammenhang zwischen AUC und S-Bilirubin, PT und S-Albumin basierend auf Daten aus der Studie zur eingeschränkten Leberfunktion (E7389-E044-108) innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung. - Eine Unterstützung zur Extrapolation der Ergebnisse von Patienten mit Metastasen auf Patienten mit Leberzirrhose, basierend auf der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur, wird innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung zur Verfügung gestellt. | <ul style="list-style-type: none"> - Die Anwendung von Eribulin bei Patienten mit schweren Einschränkungen der Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde bisher nicht untersucht. Eine Reduktion der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) und mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh B) wird empfohlen. - Alle zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden in der Phase nach der Marktzulassung streng überwacht. <p>Eine Dosisempfehlung kann aufgrund von einer oder von mehreren dieser Variablen vorgeschlagen werden</p> <p>Erwogen wird eine angemessene Anfangsdosis bei eingeschränkter Leberfunktion infolge Leberzirrhose unter Berücksichtigung der möglichen Unsicherheit.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Patienten mit kardiovaskulären Einschränkungen:</p> | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Eribulin wurde bisher nicht an Kollektiven mit signifikanten Einschränkungen des Herz-Kreislaufsystems untersucht, und Patienten mit Herzdekomensation > NYHA Grad II, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate oder schweren Arrhythmien in der Vorgeschichte waren von den Studien ausgeschlossen. - Für Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion werden keine speziellen Dosisanpassungen empfohlen. - Alle zu Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden in der Phase nach der Markteinführung streng überwacht. |
| <p>Ältere Patienten</p> | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Für ältere Patienten werden keine altersabhängigen Dosisanpassungen empfohlen. - Alle zu älteren Patienten gemeldeten unerwünschten Ereignisse werden in der Phase nach der Markteinführung streng überwacht. |
| <p>Männliche Patienten</p> | <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Eribulin wurde an männlichen Patienten mit Brustkrebs nicht untersucht, aber Männer haben an Eribulin-Studien zur Behandlung von Prostatakrebs und Lungenkrebs teilgenommen. - Zukünftige Studien bei anderen Tumorarten werden das Sicherheitsprofil von Eribulin bei männlichen Patienten weiter evaluieren. |

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| Schwangere | Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten | Alle Berichte über Schwangerschaften in der Phase nach der Markteinführung werden intensiv verfolgt und im PSUR gemeldet. |
| Arzneimittelinteraktionen | <p>Zusätzliche Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Innerhalb von 6 Monaten nach der Marktzulassung wird ein Vorschlag für eine Liste mit potenten Inhibitoren von Hemmern der hepatischen Aufnahme- und Efflux-Transportproteine, die an der biliären Ausscheidung von Eribulin beteiligt sein könnten, vorgelegt. - Innerhalb von 12 Monaten nach der Marktzulassung werden groß angelegte In-vitro-Studien zur Identifikation des an der umfangreichen biliären Ausscheidung von Eribulin beteiligten Transporterproteins durchgeführt. - Innerhalb von 6 Monaten nach der Marktzulassung werden in-vivo-Daten zur Untermauerung der Rolle von Ketoconazol als P-gp-Inhibitor vorgelegt und die Frage, ob Ketoconazol weniger potent ist als die in klinischen Studien verwendeten 3A4-Inhibitoren, wird diskutiert. Ferner wird untersucht, ob die klinischen Daten dahingehend auswertbar sind, dass sich beantworten lässt, ob der Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wahrscheinlich eine Wechselwirkung zu Grunde liegt oder ob die Zunahme von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) andere Gründe haben kann. | <p>Diese Liste kommt für den Einschluss in die Fachinformation in Betracht. Darüber hinaus werden auch Behandlungsempfehlungen für Situationen, in denen eine Begleitbehandlung u. U. nicht ausgeschlossen werden kann, erwogen.</p> <p>Wenn ein Transportprotein identifiziert worden ist, das wahrscheinlich an der Ausscheidung von Eribulin beteiligt ist, wird die Fachinformation entsprechend aktualisiert und um die verfügbaren Informationen ergänzt.</p> |

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk Management Plan abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen. [1, 3]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.4 wurden benutzt:

1. Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011
2. Assessment report for Halaven (eribulin) Procedure No. EMEA/H/C/002084, Stand 20.01.2011. data on file.
3. Commission Implementing Decision of 17.03.2011 granting marketing authorization under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for “Halaven – eribulin”, a medicinal product for human use, Stand 21.03.2011. data on file.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011
2. Commission Implementing Decision of 17.03.2011 granting marketing authorization under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for “Halaven – eribulin”, a medicinal product for human use, Stand 21.03.2011. data on file.
3. Assessment report for Halaven (eribulin) Procedure No. EMEA/H/C/002084, Stand 20.01.2011. data on file